



EPS

Escola Politècnica
Superior

Projecte/Treball Fi de Carrera

Estudi: Enginyeria Industrial. Pla 2002

Títol: Control de glicèmia en pacients crítics mitjançant CGMS

Document: Memòria

Alumne: Marc Arranz i Pujol

Director/Tutor: Josep Vehí Casellas / Darine Zambrano Mercado
Departament: Enginyeria Elèctrica, Electrònica i Automàtica
Àrea: Enginyeria de Sistemes i Automàtica

Convocatòria (mes/any): 09/2009

Índex de continguts

1 INTRODUCCIÓ.....	10
1.1 Antecedents.....	10
1.2 Objecte	10
1.3 Especificacions i abast	11
2 UNITAT DE CURES INTENSIVES (UCI).....	12
2.1 Els pacients crítics i el control de glucosa a la UCI	12
2.2 Nutrició a la UCI	13
3 PROTOCOLS DE CONTROL DE GLUCOSA A LA UCI	15
3.1 Protocol Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Estàndard a Catalunya	15
3.2 Tipus de protocols i classificació	16
3.2.1 Protocol bàsic o nomograma	17
3.2.2 Protocols informatitzats basics	19
3.2.3 Protocols informatitzats avançats	21
3.3 Ús del CGMS en la UCI.....	23
4 VALIDACIÓ “IN SILICO”	24
4.1 Pacient virtual	24
4.2 Implementació en Matlab	27
4.3 Creació d'escenaris de simulació	32
4.4 Estudi “in silico” dels protocols actuals.....	35
4.4.1 Protocol de taula dinàmica.....	35
Descripció i funcionament del protocol.....	35

Implementació del protocol al Matlab	37
Simulació i resultat obtingut	39
Anàlisi dels resultats i conclusions	43
4.4.2 Protocol basat en un PID expert.	45
Descripció i funcionament del protocol.....	45
Implementació del protocol al Matlab.....	50
Simulació i resultat obtingut	51
Anàlisi dels resultats i conclusions	55
4.4.3 Protocol Hospital Dr. Josep Trueta	58
Resum i descripció del protocol	58
Implementació del protocol al Matlab.....	61
Simulació i resultat obtingut	62
Anàlisi dels resultats i conclusions	67
5.1 SISTEMA DE CONTROL EN LLAÇ TANCAT	70
5.1 Implementació del PID al Matlab.....	70
Sistema antiwind-up.....	71
5.2 Sintonització del PID	73
5.3 Estudi “in silico” i resultat obtingut.....	77
5.4 Anàlisi dels resultats i conclusions	80
6 ESCENARI COMPARATIU	82
6.1 Descripció dels escenaris comparatius	82
6.2 Simulació i resultats de l'assaig de 12 dies	84

6.3 Simulació i resultats de l'assaig de 6 dies	88
6.4 Anàlisi dels resultats i conclusions	92
7 PRESSUPOST DE L'ESTUDI.....	95
8 CONCLUSIONS.....	96
9 BIBLIOGRAFIA	98

Índex de figures

Figura 1: Esquema Simulink del pacient virtual.....	27
Figura 2: Estat d'equilibri del pacient virtual	30
Figura 3: Reacció de la glucosa basal per un augment de la dosi d'insulina	31
Figura 4: Reacció de la glucosa basal per una disminució de la dosi d'insulina	31
Figura 5: Esquema Simulink de la implementació del protocol. Taula dinàmica.....	37
Figura 6: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. Protocol de taula dinàmica.	39
Figura 7: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. Protocol de taula dinàmica.	39
Figura 8: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. Protocol de taula dinàmica.	40
Figura 9: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. Protocol de taula dinàmica.	40
Figura 10: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. Protocol de taula dinàmica.	41
Figura 11: Detall d'hiperglucèmia durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol de taula dinàmica.	41
Figura 12: Detall de possible hipoglucèmia durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol de taula dinàmica.	42
Figura 13: Esquema Simulink de la implementació del protocol. PID Expert.....	50
Figura 14: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. PID expert.	51
Figura 15: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. PID expert.	51
Figura 16: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. PID expert.	52
Figura 17: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. PID expert.	52

Figura 18: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. PID expert.	53
Figura 19: Detall d'un estat oscil·latori durant l'assaig de l'escenari 5. PID expert.	53
Figura 20: Detall d'hipo/hiperglucèmia durant l'assaig de l'escenari 5. PID expert.	54
Figura 21: Esquema Simulink de la implementació del protocol. Protocol Trueta.....	61
Figura 22: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr Josep Trueta.	62
Figura 23: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.	62
Figura 24: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.	63
Figura 25: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.	63
Figura 26: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.	64
Figura 27: Detall d'un estat oscil·latori fora de rang durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.....	65
Figura 28: Detall d'un estat oscil·latori durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.....	66
Figura 29: Esquema Simulink de la implementació del sistema de control enllaç tancat, PID.	71
Figura 30: Estat oscil·latori del sistema. Sintonització PID.....	74
Figura 31: Obtenció del període crític. Sintonització PID.	74
Figura 32: Comprobació de funcionament del PID. (Inicial)	75
Figura 33: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. PID.	77
Figura 34: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. PID.	77
Figura 35: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. PID.	78

Figura 36: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. PID.	78
Figura 37: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. PID.	79
Figura 38: Detall de l'actuació del protocol durant l'assaig de l'escenari 5. PID.	79
Figura 39: Variació de la sensibilitat insulínica. 12 dies de duració.....	82
Figura 40: Variació de la sensibilitat insulínica. 6 dies de duració.....	83
Figura 41: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al protocol de taula dinàmica.....	84
Figura 42: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al protocol del PID expert.	85
Figura 43: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al protocol emprat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.	86
Figura 44: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al control PID.	87
Figura 45: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al protocol de taula dinàmica.....	88
Figura 46: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al protocol del PID Expert.....	89
Figura 47: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al protocol emprat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.	90
Figura 48: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al control PID.	91

Índex de taules

Taula 1: Conversions d'unitats	28
Taula 2: Paràmetres constants del pacient virtual.....	28
Taula 3: Variació de l'alimentació cada 600 minuts (10 hores). Descripció escenari 5.....	34
Taula 4: Dosi necessària en funció del nivell de glucèmia del pacient.....	36
Taula 5: Procediment de variació del paràmetre OffSet.....	36
Taula 6: Percentatges de residència dins els rangs corresponents. Taula dinàmica. Escenari 5.....	44
Taula 7: Taula dinàmica de dosis d'insulina, zones i regions.	45
Taula 8: Descripció del control expert.	48
Taula 9: Percentatges de residència dins els rangs corresponents. PID expert. Escenari 5.	56
Taula 10: Perfusió d'insulina endovenosa contínua I.	59
Taula 11: Perfusió d'insulina endovenosa contínua II.	60
Taula 12: Insulinoteràpia subcutània.....	60
Taula 13: Percentatge de residència dins els rangs corresponents. Protocol Trueta. Escenari 5.....	68
Taula 14: Paràmetres de sintonització de Ziegler-Nichols	73
Taula 15: Percentatges de residència dins els rangs corresponents. Control PID. Escenari 5.	81
Taula 16: Resultats comparatius entre els assajos de 12 dies.....	87
Taula 17: Resultats comparatius entre els assajos de 6 dies.....	91
Taula 18: Resum de costos del personal d'investigació.....	95
Taula 19: Resum de costos de l'equip de treball.....	95

Taula 20: Cost total del projecte 95

1 INTRODUCCIÓ

1.1 Antecedents

El grup de recerca MICE (Modal Intervals and Control Engeneering) de la Universitat de Girona, està treballant des de fa diversos anys en la modelització i control de sistemes fisiològics, i més concretament, en el control de glicèmia. Dintre aquest grup de recerca, hi han però diferents vies d'investigació: control de glicèmia en pacients diabètics tipus 1, incertesa dels monitors continus, detecció de falles, reconstrucció d'algoritmes CGMS, etc. En concret en aquest projecte final de carrera es prectarà el cas específic del control de glucèmia en pacients crítics a la UCI (Unitats de Cures Intensives).

El control de la glucèmia, és degut a l'estrés al qual es troba sotmès el pacient, provocat ja sigui per una septicèmia, una intervenció quirúrgica, un trauma etc. Els efectes d'aquest estrés provoquen un desajust del sistema glucosa insulina, de manera que el propi organisme no es pot autorregular. Habitualment en aquestes situacions es donen casos d'hiperglucèmia, tot i que si es realitza un control estricte, poden arribar a provocar-se hipoglucèmies. Estudis recents demostren que el control de la glicèmia en pacients crítics disminueix la mortalitat i morbiditat [38]. Així doncs, tots els hospitals tenen implementat un protocol de control de glicèmia en aquest tipus de pacients. Aquest control es fa a partir de mesures capil·lars obtingudes mitjançant la punció en un dit. Això implica dos inconvenients importants: augment de la càrrega d'infermeria i poca precisió en el control degut a tenir mesures només en certs instants de temps habitualment intervals d'1 a 2 hores.

Actualment, amb la col·laboració de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, s'està fent un estudi observacional per determinar en quines condicions és possible l'ús de sistemes de monitorització continua de glucosa (CGMS) en aquest tipus de pacients. L'objectiu final d'aquest estudi es desenvolupar i validar clínicament un sistema de control basats en la mesura contínua de glucosa que permeti un millor control i, alhora, disminueixin la càrrega d'infermeria.

1.2 Objecte

L'objectiu del projecte és el de comprovar el funcionament de diferents protocols desenvolupats per altres grups de recerca, i posteriorment elaborar un sistema de control en llaç tancat que permeti millorar els resultats anteriors, utilitzant sistemes de monitorització

contínua de glucosa. Per a poder verificar els resultats dels protocols implementats i validats anteriorment caldrà implementar un model de pacient virtual, capaç de respondre fisiològicament als estímuls als quals es veurà sotmès (variacions de la sensibilitat insulínica i de l'alimentació enteral).

1.3 Especificacions i abast

El resultat final serà un sistema de control en llaç tancat capaç de controlar els nivells de glucèmia d'un pacient crític, de forma eficient evitant al màxim les hiperglucèmies i les hipoglucèmies establint com a franja objectiu de control els 100-140 mg/dl. Es pretendrà amb aquest millorar els resultats obtinguts en altres estudis.

La feina realitzada en aquest estudi servirà més endavant per a simular el mateix sistema de control sota condicions reals, pel que fa a errors de mesura dels sensors i de subministrament d'insulina per part de la bomba. Per tant la verificació dels resultats obtinguts serà el següent pas a donar.

2 UNITAT DE CURES INTENSIVES (UCI)

2.1 Els pacients crítics i el control de glucosa a la UCI

Els pacients que es troben ingressats a la unitat de cures intensives, tenen moltes variables que necessiten ser controlades per part d'un equip mèdic. En primera instància el pacient es troba en una situació d'instabilitat degut a la causa del seu ingrés (septicèmia, trauma, un xoc, una cirurgia, etc). La glucèmia és una de les variables que requereix ser controlada, per a una recuperació favorable del pacient.

En el moment d'ingrés d'un pacient crític, el seu sistema neuroendocrí i de les citokines, responen a la seva mala situació, provocant un augment de les hormones contra-reguladores de la glucosa, com poden ser la catecolamina, cortisol i glucagó. Aquestes hormones exerceixen uns efectes contraproductius per a la salut del pacient [1]:

- Inhibir la síntesi de proteïnes
- Mobilitzar els greixos en els dipòsits perifèrics
- Fomentar la descomposició del glucògen
- Augmentar la glucogènesi
- Produir una relativa resistència a la insulina
- L'organisme depèn del metabolisme anaerobi

Com a resposta global a aquest conjunt de reaccions provocades per l'estrès que està patint l'organisme del pacient, es tradueix en forma de hiperglucèmia. La reacció en cadena que es produeix s'origina en el moment que l'organisme secreta insulina per a anivellar la glucosa, però degut a la situació d'estrès al qual el pacient es veu sotmès provoca una alta resistència insulínica. Aquest efecte provoca una acumulació d'insulina fent-ne augmentar la seva concentració. Com a conseqüència no es permet la formació de cossos cetònics, fent que el procés de cetosis necessari per a l'estalvi de proteïnes no es produeix en la mesura adequada i el cervell continua sol·licitant grans quantitats de glucosa.

Degut als efectes que comporta la instabilitat del nivell de glucosa en aquest tipus de pacients, s'ha vist necessària la creació de protocols d'actuació per a poder gestionar

eficaçment alhora de anivellar aquesta variable per tal d'estabilitzar-la amb la major rapidesa i menor impacte a l'organisme del pacient.

2.2 Nutrició a la UCI

La desnutrició en pacients crítics és habitual si no es porta un control exhaustiu. La situació d'estrès a la qual es troba sotmès l'organisme fa que aquesta evolucioni amb més velocitat. Per tant l'alimentació passa a ser un factor determinant no tant per a un correcte control de la glicèmia del pacient, sinó per a la seva pròpia salut.

Fixar la quantitat d'aliment a subministrar a cada pacient és molt complexa i variant en funció del tipus de pacient, i del tipus de patologia al qual se li associen. En aquesta situació es busca mantenir la massa corporal magra minimitzant el catabolisme i maximitzar l'aportació de nutrients dins les limitacions de fallo multi-orgànic.

Es sap que una situació de dejú no afavoreix l'estat del pacient ja que es troba en una situació d'estrès, i per tant es procedeix realitzar una alimentació constant durant el dia, que permetrà subministrar la quantitat exacta de kilocalories, nutrients, vitamines, etc. que el cos necessita durant un dia, segons hagi pautat el corresponent metge.

Per a portar a terme aquesta nutrició, hi han diferents opcions que es diferencien en la metodologia de subministrament de l'aliment, i són les següents:

- Nutrició enteral
- Nutrició parenteral
- Nutrició mixta

Moore y cols [3], entre el 1986 i el 1992, varen realitzar estudis per comparar els efectes de la nutrició enteral i parenteral en pacients crítics. En aquestes proves es van començar a donar indicis de la eficàcia produïda per la incorporació de l'alimentació enteral en les primeres 8-24h posteriors a una intervenció quirúrgica disminuïa la morbiditat (estudi específic de pacients traumàtics). En moltes ocasions es va veure també que molts pacients no toleraven nutricions enterals gaire elevades i es veien obligats a complementar la nutrició enteral amb la parenteral (coneguda com mixta). És sabut que una nutrició estrictament parenteral pot conduir a una destrucció de les defenses del pacient i per tant a una infecció.

En l'actualitat es sap que tot i haver riscos en la nutrició parenteral, molts pacients no haguessin sobreviscut si aquesta no s'hagués aplicat en el corresponent moment, ja que reverteix en gran mesura el procés de desnutrició. No obstant, s'intenta restablir l'alimentació per via enteral en les primeres hores posteriors al trauma per afavorir la recuperació combinant-la amb la parenteral per poder subministrar la quantitat necessària d'aliment al pacient.

3 PROTOCOLS DE CONTROL DE GLUCOSA A LA UCI

Tot i conèixer la situació en la que els pacients es troben, cal marcar el procediment d'actuació, en les diferents situacions en la que l'equip mèdic es pugui trobar per tal d'obtenir els més bons resultats. Com a resultat d'aquesta idea fonamental, sorgeixen els protocols d'actuació. Aquests serveixen per guiar l'actuació del servei mèdic enfront certes situacions, per tal d'agilitzar i simplificar les reaccions. A continuació es farà referència a aquests aspectes, tant a nivell actual, com a nivell de vies d'investigació.

3.1 Protocol Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Estàndard a Catalunya

En aquests moments el protocol de control de la glucèmia en pacients crítics a la unitat de cures intensives de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona, pretén establir els nivells de glucèmia entre els valors de 100 i 140 mg/ml, modificant tant sols la perfusió d'insulina.

Aquest protocol avalua els nivells de glucèmia a través de reiteratives puncions als dits dels pacients per tal d'extreure'n mostres de sang i avaluar-ne la glucosa basal. Aquest sistema és bastant invasiu i repercuteix al mateix temps a una elevada carrega de feina d'infermeria.

Per a executar aquest control, es procedeix a fer mesures capil·lars, comprovar la situació en la que es troba el pacient, i subministrar la insulina que està fixada en el protocol. Habitualment la única variable que es permet ajustar és la de la perfusió d'insulina però també es contempla el cas de que si el pacient arriba en una situació d'hipoglucèmia deguda a una excessiva perfusió d'insulina, es procedirà a subministrar suero endovenós glucosat per remuntar els valors de glucèmia. La infusió d'insulina es pot realitzar per mitjà d'una bomba d'insulina, que permeti un subministrament continu; o bé, per mitjà de bolus subcutanis.

3.2 Tipus de protocols i classificació

Els pacients que son ingressats a la unitat de cures intensives (UCI), presenten generalment hiperglucèmia provocada per una resistència a l'insulina degut a un estat d'estrès del pacient per motius de salut. En el transcurs de diferents estudis s'ha demostrat que un control estricte del nivell de glucosa en aquesta tipologia de pacients, redueix de forma important la mortalitat i morbiditat dels mateixos [38]. Actualment la teràpia procedeix a efectuar-se de manera manual, subministrant insulina seguint les directrius que marqui el protocol a seguir, per tal de mantenir la glucèmia basal entre 80 i 110 mg/dl (en el cas de realitzar un control estricte) o bé entre 90 i 140 mg/dl (control habitual). No obstant, mitjançant algunes enquestes realitzades a Anglaterra i Països Baixos, demostren que a tant sols el 25% [3] de les UCI dels hospitals realitzen un control estricte de la glucèmia. Això es pot explicar gràcies a que els procediments actuals de control de glucèmia no comparteixen aquest rang de control i el situen una mica més elevat (90-140 mg/dl, generalment), per principi de seguretat i evitar així hipoglucèmies.

Una de les limitacions més importants per al control estricte de glucosa en pacients crítics, és la major carrega d'infermeria que això suposa. Per terme general, els protocols requereixen que els nivells de glucosa siguin ajustats cada 4 hores (amb major freqüència en estats inicials d'ingrés o bé per complicacions). A continuació, el flux de la infusió continua d'insulina s'ajusten en base a recomanacions mèdiques, en funció de les característiques específiques de cada pacient. En conseqüència els protocols són totalment empírics, i per tant han de contenir una gran quantitat d'experiència per tal d'executar correctament les directrius. A més, a causa del control estricte que es vol portar a terme, ha fet augmentar la quantitat d'insulina emprar per a cada pacient, fent que l'equip d'infermeria estigui treballant durant molt de temps en la preparació i emplenat de les bombes d'infusió continua de insulina.

Un dels riscos que pot aparèixer en les situacions de control estricte de glucèmia, és de subministrar més quantitat d'insulina de l'adequada, provocant així una situació d'hipoglucèmia. Per tant, aquest és un dels enemics del control estricte de glucosa, i és necessari per definir amb més o menys seguretat el corresponent protocol. No obstant el diagnòstic d'episodis d'hipoglucèmia en l'àmbit de la UCI, és més complicat que no pas en el cas dels diabètics, ja que la sedació d'alguns pacients ho pot emascarar; o bé altres factors característics de les hipoglucèmies poden quedar amagats enfront la situació del pacient crític.

L'aparició de la necessitat d'un control exhaustiu de la glucosa, provoca en molts casos la monitorització contínua de glucosa a la sang. Aquests dispositius consten de sensors capaços de donar concentracions des de cada segon fins a cada 5 minuts, però la confiança que se'ls diposita no és la suficient. Aquests aparells poden provocar situacions d'hipoglucèmia degut a una elevada dosi d'insulina subministrada al pacient, i com que aquest aparell tant sols monitoritza la senyal de glucosa, i en ocasions en valors baixos de glucosa, genera errors en la estimació de la mateixa, la seva utilització genera desconfiança.

El control de glucosa a la sang a la Unitat de Cures Intensives (UCI), s'està convertint en una de les tasques habituals del servei d'infermeria. És per això que per a alleugerar la carrega de treball d'aquest col·lectiu, hi ha diverses corrents d'investigació amb aquesta mateixa finalitat.

En l'actualitat hi ha diverses tàctiques alhora d'afrontar el control de glucèmia en pacients crítics. La diferència que hi ha entre elles sol ser tant en la complexitat com en l'eficiència dels protocols. Les diferents vies d'investigació es poden classificar de la següent forma [4]:

3.2.1 Protocol bàsic o nomograma

Aquesta tipologia de controls podrien definir-se com un pla detallat d'infermeria el qual proporcionen les instruccions suficients per a el tractament de pacients. Una de les grans avantatges que tenen aquesta tipologia de protocols és la de que l'aplicació del tractament o teràpia és molt simple i per tant no és necessària gent amb una formació específica per portar-lo a terme. Com a contrapartida l'eficàcia d'aquesta tipologia de protocols , és freqüentment insuficient, ja que estan destinats a un conjunt de població molt genèric, i per tant hi ha molta variabilitat de respostes.

Aquest grup de protocols però se'n diferencien també diferents tipologies: els protocols d'escala mòbil, i els protocols d'escala dinàmica. El primer subgrup es caracteritza per la definició d'un flux d'insulina definit per diferents rangs de glucèmia en la qual es troba el pacient. Considera el següent exemple. Quan el pacient presenta una glucèmia entre 110 mg/dl i 140 mg/dl, subministrar 1U/hr, d'insulina. Quan el nivell de glucosa es situï entre mg/dl i 170 mg/dl, subministrar 2U/hr, d'insulina, etc. El segon subgrup tenen com a característica principal, és que es basen en una escala dinàmica. En aquests es basa en el sistema anterior, però tenint en compte informació de la tendència que pot tenir el nivell de glucosa del pacient. Un exemple, si la glucèmia del pacient es troba entre 110 mg/dl i 140 mg/dl, augmentar en 1UI/h. D'aquesta tipologia de protocols hi han diversos antecedents i a continuació se'n exposen alguns:

Chee et al. [5] [6]

Aquest control consta d'un sistema de llaç tancat el qual es basa en un algoritme d'escala mòbil, i va ser provat en una població de 5 pacients reals, en una situació crítica. La dosi d'insulina es calcula mitjançant tres paràmetres: la dosi bàsica, la compensació (que relaciona la tendència de glucosa amb la insulina) i un paràmetre de seguretat que serveix per la desconexió de la bomba en el cas d'aparèixer una situació d'hipoglucèmia. El rang objectiu d'aquest protocol va ser de 108 - 180 mg/dl, significativament superiors a les directrius per al control estricte (80 - 110 mg/dl), en aquest cas la infusió d'insulina era regulada cada hora. Durant els assajos clínics, es va tenir una resposta de 189 ± 43 mg/dl com a valor mitjà de la glucèmia del pacients població.

Chant et al. [7]

En aquest cas d'aquest protocol bàsic, basa el valor real de la glucosa a la sang, amb la tendència de la glucosa i el flux d'insulina anterior. L'objectiu principal correspon a estabilitzar la glucèmia entre 90 i 144 mg/dl. Els intervals de mostreig que es produeixen en aquest estudi varien entre 1 i 2 hores. Aquest protocol va ser aplicat a 44 pacients, que provenien d'una intervenció medicoquirúrgica. Durant les 12 primeres hores els pacients eren estabilitzats a 128 ± 32 mg/dl.

Chace et al. [8] [9]

Protocol especialitzat en tabulacions relacionals entre nutrició i infusió d'insulina, és un enfocament que pretenia esdevenir un protocol de fàcil implementació en paper (en comparació dels protocols informatitzats). SPRINT es composava d'una taula en forma de roda d'alimentació. Aquest protocol va ser progressiu ja que hi havia dues variables manipulables: l'alimentació i la insulina. Per a el càlcul de la nova infusió d'insulina i velocitat de subministra d'alimentació, eren necessaris els valors actuals i anteriors de glucosa, així com la prèvia infusió d'insulina i velocitat de nutrició. L'objectiu principal del protocol va ser l'interval comprès entre 72 i 108 mg/dl, i amb una freqüència de modificació cada 1 o 2 hores. SPRINT (nom del protocol), va ser implementat a 371 pacients crítics en intervals variables de prova. Els resultats obtinguts varen resultar que el nivell de glucosa mitjà per als assajos va ser de 108 ± 27 mg/dl, i sabent que el 54% de les mostres es trobaven dins de l'interval definit prèviament.

Goldberg et al. [10][11]

El protocol que queda definit en aquest estudi, és el típic d'escala dinàmica que mitjançant la el nivell de glucosa actual i anterior (informació sobre la tendència) sumat a el flux d'insulina anterior, és capaç de calcular la taxa de insulina que li pertoca. El període de mostreig par als assajos es va determinar en 1 hora i el rang objectiu de la glucosa a obtenir va ser fixat entre 100 i 1349 mg/dl. L'estudi es va aplicar a 118 pacients a la unitat de cures intensives, i que patien cardiopaties. En els pacients amb antecedents de diabetis, es varen enregistrar uns valors de glucèmia de 125 ± 12 mg/dl; per a la resta els resultats varen ser de 121 ± 18 mg/dl. L'aplicació del protocol va ser variable (72 hores en el 48% dels casos).

3.2.2 Protocols informatitzats basics

Aquesta categoria de protocols, es basen en instruccions en funció de la situació. Es procedeix a definir diferents situacions i en funció de la que el pacient es troba s'han d'executar unes o altres instruccions. D'aquesta manera es facilita el control de glucèmia a la UCI. Cal esmentar però que cadascun dels protocols que es dissenyen mitjançant aquest procediment, esdevenen resultats diferents no obstant correctes. Uns dels més representatius són els comentats a continuació:

Rood et al. [12]

En aquest estudi el control de la glucosa es va portar a terme tant en forma de paper com informatitzada. Per a la determinació de la nova infusió de insulina és necessari conèixer els nivells de glucosa anteriors en sang, així com la quantitat d'insulina infundada anteriorment. El temps estimat entre mesures podia variar entre els 15 minuts i les tres hores. El rang de glucèmia objectiu es va fixar entre 72 i 126 mg/dl. El protocol informatitzat va ser assajat a 66 pacients mentre que el procediment rudimentari a 54 pacients. No es va fixar una durada específica per als diferents assajos. En aquests assajos es va poder comprovar que la glucèmia es trobava dins el rang durant el 54% del temps per al control informatitzat i un 53% per al control manual. Comparant això amb el procediment habitual (42% del temps de control dins el rang), es va poder veure com es va millorar substancialment.

Davidson et al. [13]

El 'Glucomander' va ser l'algoritme que es presentava en aquest estudi, i que venia representat per la següent fórmula matemàtica $F_i = (G - 60)m$, on m simbolitzava una variable multiplicadora fixa en 0,01 o 0,02. Depenent de la tendència de la glucèmia i alhora

del valor actual de la mateixa, aquest multiplicador modificava per ajustar novament la infusió d'insulina. Els intervals de modificació o mostreig variaven entre els 20 i 120 minuts, i amb un rang objectiu entre 100 i 140 mg/dl. Els autors varen afirmar que aquest protocol era aplicable a qualsevol unitat de l'hospital, degut a la seva simplicitat, i podria ajudar a reduir els casos d'hipoglucèmia. Un protocol derivat d'aquest ha set recentment proposat també per Boord et al. [14], amb un objectiu de glucosa menor (80-110mg/dl).

Thomas et al. [15]

Mitjançant el protocol de Lovaina va ser ideada una calculadora de la infusió d'insulina, però amb un major rang de glucèmia: 97-128 mg/dl. El càlcul de la nova dosi d'insulina utilitzava mesures anteriors de glucosa així com la prèvia infusió d'insulina. Els intervals de canvi podien variar entre els 30 minuts i les 4 hores. La població d'estudi varen ser al voltants de 288 pacients(abans de la implementació del protocol), 502 pacients (després de la implementació del protocol) i 101 pacients després de millores del protocol. Aquesta evolució va suposar millores en el control de glucèmia (131 ± 32 en front 119 ± 29 en front 112 ± 23 respectivament). La durada del protocol era variant en funció de cada pacient. Durant l'estudi la taxa de mortalitat es va mantenir igual tot i efectuar un control estricte de glucosa, tot i que aquest no va ser un dels objectius dels assajos.

Meynaar et al. [16]

El protocol presentat en aquesta situació presenta un conjunt de sentències 'si - aleshores', que comparen valors actuals i anteriors d'insulina els quals serveixen per a obtenir el nou valor de la dosi d'insulina. L'objectiu de glucosa del sistema és entre 81 i 135 mg/dl, amb un mostreig variable de 30 minuts a 4 hores. Els resultats varen mostrar una disminució de la mitjana de glucosa basal, ja que els pacients anteriors al protocol la tenien de 166 mg dl, i els que varen ser sotmesos al protocol, presentaven una glucèmia de 138 mg/dl.

Morris et al. [17]

Recentment, 'eProtocol-Insulin' va ser posat a prova a diferents UCI de diferents hospitals amb poblacions variants entre els 31 i els 458 pacients. Aquest nou protocol tenia com a objectiu el rang entre 80 i 110 mg/dl. La velocitat d'infusió inicial d'insulina quedava definida en funció de la massa corporal del pacient juntament amb la glucèmia inicial. Pel que fa a l càlcul de na nova infusió d'insulina, era necessària el flux d'insulina anterior, els nivells de glucosa actuals i els de dos mesures anteriors. Aquest protocol va ser comparat amb una simple guia i amb un protocol basat en paper. Els resultats obtinguts varen ser millors que

en ambdós casos citats. Les mesures dins el rang varen augmentar d'un 39% a un 42%, alhora de reduir la mitjana dels valors obtinguts.

3.2.3 Protocols informatitzats avançats

Aquests són els protocols que realment són prometedors de bons resultats a curt i mig plaç. Aquests es basen en enginyeria avançada. Habitualment basats en teoria de control basats en l'optimització de sistemes, en aquesta tipologia d'algoritmes. Dins aquest grup, els més eficients són els sistemes de control predictius basats en models (MPC). L'estratègia de MPC està creada bàsicament per un model, el qual descriu la dinàmica de la regulació de glucosa del pacient. Aquest model pretén preveure el futur, en funció d'unes pertorbacions conegudes amb antelació. Eixí el sistema pot subministrar la dosi òptima necessària al pacient. Dels estudis que actualment es porten a terme, alguns exemples es mostren a continuació:

Chase et al. [18][19]

En aquest cas no es basa en un mode MPC, sinó que s'ha desenvolupat un model de control que varia tant la infusió d'insulina com l'alimentació enteral dels pacients. Per tant dues variables han estat necessàries per determinar les variacions nutricionals. A més la sensibilitat insulínica ha estat calculada mitjançant les dades de glucosa obtingudes durant els primers 15 minuts, i mitjançant una fórmula matemàtica prèviament definida. L'objectiu de glucosa en sang és assolir els valors de 72 i 108 mg/dl, tot i que el control tant sols reduïa en un 10 o 15% la glucosa basal per cada hora. Cada hora el bolus d'insulina a subministrar, la velocitat d'infusió i l'alimentació eren definits en funció de la sensibilitat insulínica prèviament calculada segons el model i els valors de glucosa, amb l'objectiu d'assolir els nivells desitjats. El protocol es va aplicar a 8 pacients, a 7 dels quals durant 10 hores i a l'altre durant 24 hores per a reduir més gradualment la concentració de glucosa a la sang.

Hovorka et al. [20][21]

Aquest estudi presenta un patró de protocol MPC, per a la definició del nivell d'insulina a infundir al pacient en estat crític. Aquest model però va ser ideat en primer lloc per a pacients diabètics. Per a l'actualització del sistema s'utilitzen diferents mostres de glucosa basal que permeten conèixer la tendència del moment actual. Una vegada conegut el perfil de glucosa del pacient, s'utilitzen el flux d'insulina i l'alimentació anterior per acabar de definir la dosi necessària per controlar al pacient. L'objectiu del protocol és fixat entre 80 i 110 mg/dl, sabent que la freqüència de control és variable.

La versió actualitzada del MPC (prèviament utilitzada per diabètics) ha estat aplicada a 30 pacients crítics. Habitualment els assajos varen durar 24 hores, amb un promig de mostreig entre 1 i 2 hores. Els resultats varen concloure que el protocol funcionava correctament estabilitzant els pacients a 112 ± 20 mg/dl.

Van Herpe et al. [22][23]

En aquest treball es presenta un enfocament similar al MPC, dissenyat expressament per a realitzar un control de glicèmia per a pacients crítics. La duració de les proves de l'algoritme varen ser d 24 hores i varen servir per a estabilitzar els pacients adaptant la infusió d'insulina cada hora o cada 4 hores en funció de la inestabilitat del propi pacient, a base de diferents mesures de glucosa, i utilitzant la pròpia tendència, alhora de conèixer el nivell d'ingesta en un futur pròxim. Els resultats de les proves varen ser satisfactoris en termes de resposta del control. En aquesta ocasió es veuen clares opcions de viabilitat a la vida real.

3.3 Ús del CGMS en la UCI

L'aplicació de controls exhaustius de la glucosa comporta la realització de mesures en variacions de temps molt petits (de segons a 5 minuts), aquest procediment es realitzarà mitjançant algun tipus d'enginy que indiqui els nivells de glucosa en sang del pacient en cada instant. Els Sistemes de Monitorització Continua de Glucosa (CGMS), són els aparells utilitzats en aquests casos per obtenir aquesta informació.

Els CGMS consten d'un sensor que va col·locat habitualment en el teixit subcutani abdominal, i que va recollint un seguit de mesures i les processa en un monitor extern. Es pot considerar com a un sistema mínimament invasiu. Les mesures es poden realitzar fins i tot en intervals d'1 minut. Aquests sistemes consten de sensors amperimètrics que quantifiquen l'oxidació de la glucosa, a causa de l'enzima glucosa oxidasa. Com a conseqüència d'obtenir les mesures del fluid intersticial, es realitza posteriorment una estimació de la glucosa basal. Per aquest motiu el sistema necessita fer calibracions cada 6 hores per assegurar el seu correcte funcionament. Les variacions que es produeixen entre la glucosa basal i a les mesures fetes per l'aparell són degudes a la baixa concentració de glucosa del fluid intersticial, a la pròpia dinàmica de la glucosa i als retards propis del sistema de mesura. Aquests sensors tenen una vida mitja entre 3 i 7 dies pel que fa necessària la col·laboració de personal sanitari per a la col·locació del mateix.

L'ús d'aquest sistema aplicat al control de glucosa en pacients crítics a la unitat de cures intensives suposaria una disminució de la càrrega de feina per al personal sanitari, però com a contra partida, aquest hauria de tenir els coneixements necessaris per a la correcta manipulació d'aquest sistema.

En l'actualitat el procediment sanitari es basa en l'estimació dels nivells de glucèmia a partir de mesures capil·lars on el resultat obtingut és directament la concentració basal. En l'àmbit mèdic no existeix encara la confiança suficient en la monitorització continua de glucosa, ja que les mesures que realitza aquest aparell serveixen per a fer una estimació de la glucosa intersticial.

A mesura que els avenços tecnològics apareixen també en el camp de la monitorització continua, les estimacions de la glucosa són cada vegada més precises (si es va realitzant periòdicament el corresponent calibratge). És per aquest motiu que en recent estudis s'utilitza el CGMS com a eina bàsica per al control de glicèmies ja que permet automatitzar el sistema de control obtenint com a resultat clau una menor càrrega d'infermeria, i alhora un major benestar del pacient.

4 VALIDACIÓ “IN SILICO”

Per a la realització d'aquest projecte, és necessària la creació d'un entorn en el qual fer proves. Degut a que els assajos són de gran complexitat es procedeix a la implementació d'un model de pacient virtual, creat i validat per altres investigadors, per tal de poder provar i validar els protocols seleccionats.

Utilitzant aquest mètode es podran analitzar diferents situacions de manera més ràpida, simulant al màxim la realitat diferents situacions o escenaris definits prèviament.

4.1 Pacient virtual

La comprovació del funcionament dels protocols que es desenvoluparan a continuació, fan necessària la implementació d'un pacient virtual el qual respongui als estímuls corresponents de manera fisiològicament habitual. D'aquesta manera es podran fer proves de control i avaluar-ne la corresponent eficàcia, tant dels protocols implementats com del sistema de control a continuació proposat.

Per a dur a terme la implementació d'aquest pacient, s'utilitzarà un model simplificat per Chase et al. (2005) [24], creat però per Bergman, Ider, Bowden i Cobelli (1979) en el qual va ser capaç de mirar la taxa d'insulina utilitzada, la insulina perduda així com la saturació dinàmica del sistema. Aquest sistema respon a les següents equacions matemàtiques:

$$\dot{G}(t) = -p_G G(t) - S_I (G(t) + G_E) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t)}{V_G} \quad (\text{Eq.1})$$

$$\dot{Q}(t) = -kQ(t) + kI(t) \quad (\text{Eq.2})$$

$$I(t) = -\frac{nI(t)}{1 + \alpha_I I(t)} + \frac{u(t)}{V_I} \quad (\text{Eq.3})$$

Aquest sistema permetrà tenir un control de glucosa ajustat a una tipologia específica de pacients els quals necessiten un gran control de la relació glucosa/insulina, ja que amb aquest sistema simularà la dinàmica fonamental del sistema de regulació de la glucosa.

Cadascuna de les variables expressades a les equacions anteriors, es descriuen a continuació (amb les seves corresponents unitats i significat):

$G(t)$	mmol/l	Glucosa en el plasma per sobre del nivell d'equilibri
G_E	mmol/l	Glucosa de l'equilibri (referència)
$I(t)$	mU/l	Insulina plasmàtica resultant insulina administrada
$u(t)$	mU/min	Insulina subministrada
$Q(t)$	mU/l	Efecte previst per la insulina administrada
k	1/min	Constant de durabilitat de la insulina dins el sistema
p_G	1/min	Insulina endògena
S_I	l/(mU min)	Sensibilitat d'insulina
V_I	l	Volums de distribució d'insulina
V_G	l	Volums de distribució de glucosa
n	1/min	Constant disminució de la taxa d'insulina al plasma
$P(t)$	mmol/lmin	Glucosa exògena del plasma
α_I	l/mU	Saturació d'insulina al plasma
α_G	l/mU	Saturació de glucosa al plasma

Durant diferents estudis es va demostrar que hi havia paràmetres que es podien determinar constants per a una tipologia determinada de població [24-26]; aquests paràmetres són k , n , α_G , α_I , V_I i V_G . Mitjançant uns assajos clínics, es va demostrar que els paràmetres, k , α_G i V_I poden variar en funció de la dinàmica pròpia d'un pacient concret mentre que la distribució volumètrica de glucosa V_G es pot prendre com a valor constant, 0.19 l/kg considerant tot l'organisme [27-30].

Els paràmetres n i α_I han set fixats en 0.16 1/min i 0.0017 l/mU respectivament [24], aquests han estat deduïts al llarg de diferents estudis realitzats amb anterioritat [31]. El paràmetre α_G equival a 1/65 l/mU representa una estimació inicial molt conservadora pel que fa a la saturació de glucosa al plasma [24,32-33]. Finalment prenem la constant k com a 0.0198 1/min, de manera ens ofereix una vida mitjana de l'eficàcia intersticial de 35 min [1].

Com bé es pot veure a (Eq.1), G_E , representa el nivell específic de glucosa d'un pacient concret, el qual està sotmès a una alimentació, infusió d'insulina, sensibilitat de la mateixa i dissolució de la glucosa constant al llarg del temps. Tot i establir tots aquests paràmetres com a constants; esdevé molt difícil mantenir un nivell de glucosa constant [34]. Per a poder realitzar una aproximació, s'ha fixat que el valor referència per al nivell de la glucosa (G_E) establert entre 4 - 6 mmol/l (72 - 108 mg/dl).

L'equació 3 no té en compte la insulina creada pel propi organisme (endògena); aquestes suposicions han estat preses degut a que els assajos que es realitzen amb pacients crítics els quals solen tenir greus insuficiències per a produir de manera natural insulina. Tot i que el valor de la generació de la insulina en la població 'no - malalta' és bastant homogènia [35-38], és un valor és molt variable i difícil d'avaluar amb certa rapidesa en pacients crítics. No obstant, aquesta producció d'insulina endògena sol ser suprimida amb insulina subministrada [36]. Hence, en aquest estudi, dona per suposada que aquesta quantitat d'insulina generada queda suprimida, i que aquest efecte queda reflectida en la variació en funció del temps del paràmetre p_G .

Per mitjà d'aquestes equacions i amb les corresponents constants associades cadascun dels pacients fixades es pot simular la reacció d'un pacient concret enfront una subministració concreta d'insulina i d'alimentació, en una situació crítica.

4.2 Implementació en Matlab

Per a la realització dels assajos amb és necessària la implementació del pacient virtual amb un entorn apte per simular diferents situacions. Per fer-ho s'utilitzarà el Matlab 7.1 juntament amb el Simulink.

En primer lloc cal crear el pacient virtual perquè pugui respondre de forma de manera fisiològicament correcte amb els estímuls que li generem. En conseqüència caldrà traduir les formules matemàtiques anteriorment expressades (Eqs. 1, 2 i 3), per tal de que el programari sigui capaç de comprendre-les. Com bé es veu en la Figura 1, el sistema queda representat per tres parts ben diferenciades on les tres equacions poden distingir-se perfectament.

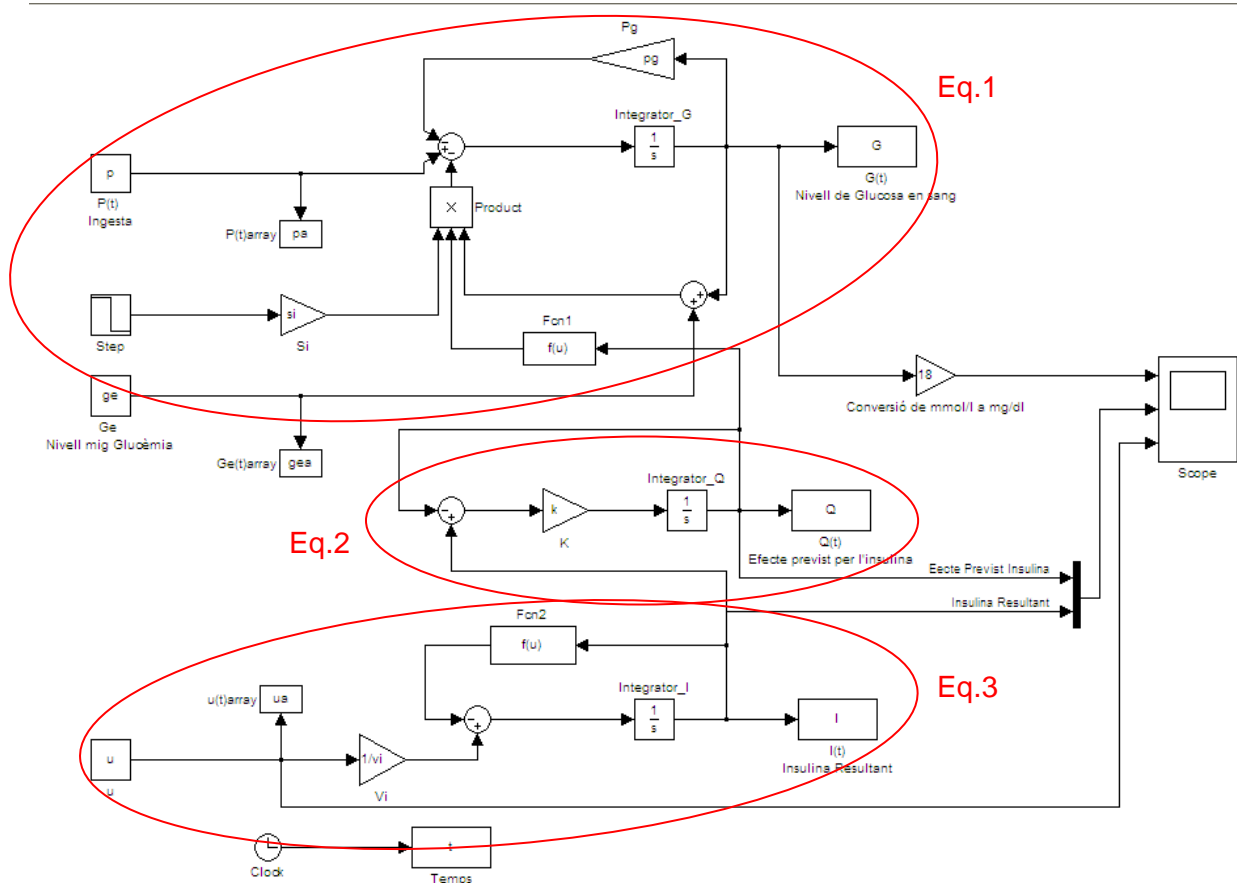


Figura 1: Esquema Simulink del pacient virtual

Cal destacar que per a poder extreure resultat a simple vista cal realitzar conversions d'unitats (Taula 1) ja que es sol treballar amb mmol/l pel que fa a la simulació, i en la realitat s'utilitzen mg/dl. Tant mateix passa amb el subministrament de insulina ja que en la simulació virtual es treballa amb mU/min, en canvi a la realitat es treballa en UI/h.

$1 \frac{mmol}{l} = 18 \frac{mg}{dl}$	$1 \frac{mU}{min} = \frac{1000 UI}{60 h}$
---------------------------------------	---

Taula 1: Conversions d'unitats

Per tal de poder definir correctament tots els paràmetres constants s'ha prosseguit a la creació d'un fitxer '*.m', que permet l'emmagatzematge de totes aquestes variables per tal de realitzar amb la màxima velocitat la càrrega de les dades. A la Taula 2 es poden veure tots els paràmetres definits coherentment per a realitzar una resposta fisiològica del sistema.

G_E	5	mmol/l
k	0,0198	1/min
p_G	0.01	1/min
S_I	0,01	l/(mU min)
V_I	4	l
V_G	15,2	l
n	0,16	1/min
α_I	0,0017	l/mU
α_G	1/65	l/mU

Taula 2: Paràmetres constants del pacient virtual

Amb aquestes dades, fixem les característiques de respostes fisiològiques les PV. Altrament hi ha altres dades que s'han de fixar per a obtenir les condicions inicials del nostre pacient. Per fer-ho s'ha suposat que el pacient es troba sota unes condicions d'alimentació i subministra d'insulina constant, així com que el pes del pacient és de 80 kilograms.

Una vegada definides totes les variables constants del pacient calen realitzar els corresponents càlculs de les variables que depenen de la situació en la que el pacient es troba. En primer lloc, s'ha d'obtenir la quantitat d'alimentació que rebrà el nostre pacient. Un pacient que es troba a la Unitat de Cures intensives ha de rebre entre 250 - 300 kca/dia. En conseqüència prendrem com a valor de l'alimentació 280 kcal/dia, per complir tal condició i es convertirà a les unitats corresponents:

$$280 \frac{kcal}{dia} \frac{1gGlu}{4kcal} \cos a \frac{1mol}{18g} \frac{1000mmol}{1mol} \frac{1dia}{1440 min} = 2,7 \frac{mmol}{min}$$

A continuació es procedeix al càlcul dels valors inicials dels integradors. Aquests s'obtinran fent la derivada sigui equivalent a zero.

De l'Equació 1 es pot extreure el valor inicial $Q(t)$, ja que el valor de $G(t)$ ja es pot considerar zero degut a que representa la diferència entre l'estat de referència i el nivell real de la glucosa basal:

$$\dot{G}(t) = 0 \rightarrow 0 = -p_G G(t) - S_I (G(t) + G_E) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t)}{V_G}$$

$$Q(t) = \frac{-\frac{P(t)}{V_G}}{S_I (G_E) - \alpha_G \left(-\frac{P(t)}{V_G} \right)}$$

De la mateixa manera, es podran obtenir els valors de $I(t)$ i $u(t)$, de les Equacions 2 i 3, respectivament:

$$\dot{Q}(t) = 0 \rightarrow 0 = -kQ(t) + kI(t) \rightarrow Q(t) = I(t)$$

$$\dot{I}(t) = 0 \rightarrow 0 = -\frac{nI(t)}{1 + \alpha_I I(t)} + \frac{u(t)}{V_I} \rightarrow u(t) = V_I \frac{nI(t)}{1 + \alpha_I I(t)}$$

Com que aquests paràmetres varien al llarg de les diferents situacions, es procedeix també a implementar un programa de càlcul automàtic en el fitxer anterior '*.m' per tal de que cada vegada que es vulgui executar el pacient en una situació concreta, els paràmetres tant constants com variables quedin ben definits i no es puguin generar errors innecessaris.

A partir d'aquí cal avaluar si els sistema respon coherentment a estímuls bàsics com poden ser a augments o disminucions de dosis d'insulina. En primer lloc avaluarem que el càlcul dels valors inicials dels integradors siguin els correctes. Com bé es pot veure a la Figura 2 quan es fixen els paràmetres inicials del sistema obtenim senyals constants al llarg del temps i no presenten cap tipus d'oscil·lació.

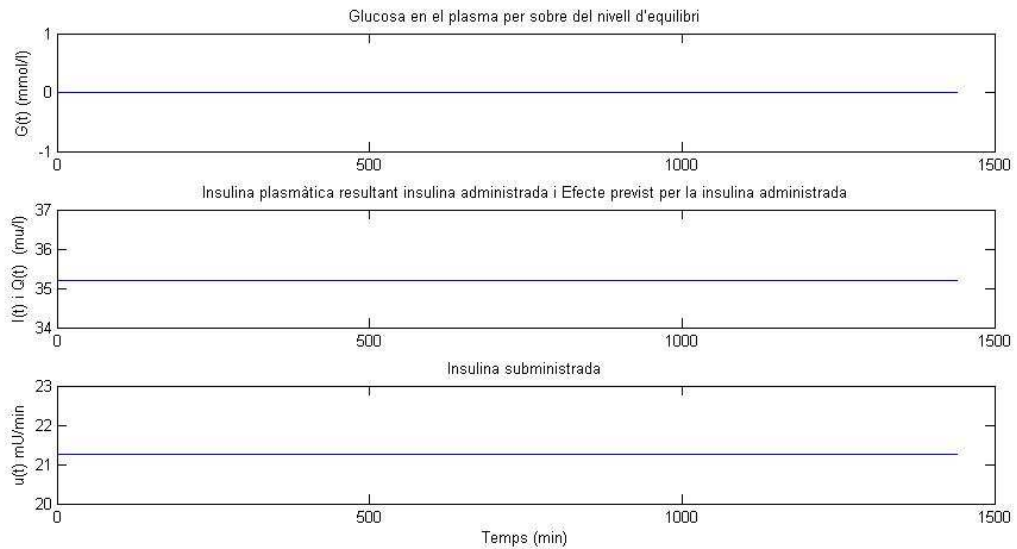


Figura 2: Estat d'equilibri del pacient virtual

D'aquesta manera doncs per un estat inicial definit amb els paràmetres constants de la Taula 2, s'obtenen que els valors inicials dels integradors i del subministre d'insulina, siguin els següents:

$$G(t) = 0 \text{ mmol} / l$$

$$Q(t) = I(t) = 35,2095 \text{ mU} / l$$

$$u(t) = 21,2615 \text{ mU} / \text{min}$$

Com podem corroborar a la Figura 3, si hi ha un augment de la infusió d'insulina, automàticament hi ha una disminució clara del nivell de glucosa basal. De la mateixa manera es pot veure per la Figura 4, que pel contrari si es produeix una reducció de la dosi d'insulina el nivell de glucosa basal augmenta.

Aquestes reaccions ens mostren de primera mà el correcte funcionament del sistema per unes variacions externes. És per això que es pot donar per bona la implementació del pacient virtual en un entorn informàtic per a avaluar-lo, més endavant en diferents escenaris.

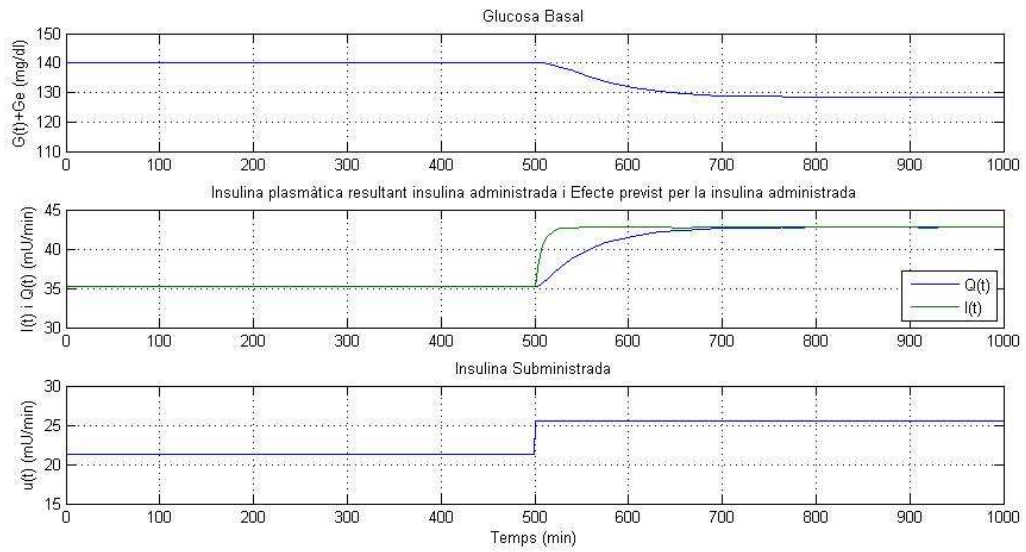


Figura 3: Reacció de la glucosa basal per un augment de la dosi d'insulina

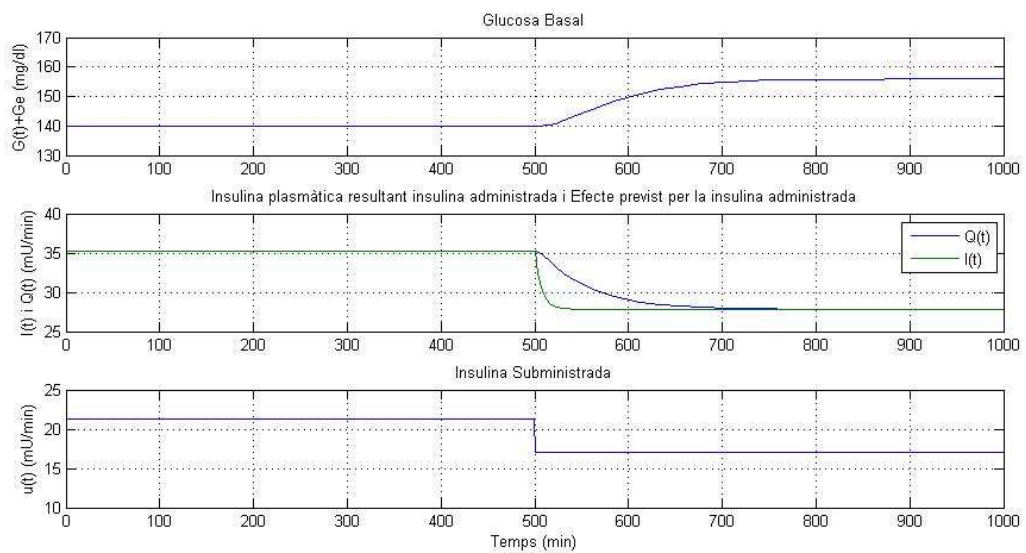


Figura 4: Reacció de la glucosa basal per una disminució de la dosi d'insulina

4.3 Creació d'escenaris de simulació

Per a avaluar el funcionament dels protocols revisats en aquest estudi és necessària, la realització d'assajos en diferents situacions per tal de poder observar el seu correcte funcionament i verificar les publicacions existents sobre aquests protocols. Per aquest motiu cal identificar totes aquelles variables del pacient virtual que poden ser modificades, per tal de recrear una situació real en un espai virtual.

Les variables que es poden modificar del pacient virtual implementat, son:

- L'estat del pacient(G_E).
- La sensibilitat insulínica(S_I).
- L'alimentació per via enteral($P(t)$).

En primer lloc, es pot modificar l'estat del pacient variant G_E , ja que representa el nivell de glucèmia del pacient durant les 2 hores prèvies de l'entrada a la Unitat de Cures Intensives. Aquest paràmetre definirà la dosi inicial necessària del pacient, i per tant, variant-ne el valor, es tindran pacients amb un major o menor descontrol de la glucèmia. En conseqüència si el pacient entra a la UCI amb una glucèmia basal de 350 mg/dl, podríem assegurar que té un gran descontrol del nivell de sucre a la sang; i per altra banda si el pacient presenta una glucèmia basal de 120 mg/dl significa que es tracta d'un pacient més controlat.

Una de les situacions que també es poden donar és que el pacient vagi millorant a mida que van passant els dies. Per aquest motiu fent disminuir aquest paràmetre al llarg del temps repercutirà en que l'organisme del pacient pot presenta símptomes de millora i que per tant la tasca d'autoregulació de la glucosa, no ha de ser tant exhaustiva i que per tant la dosi d'insulina hauria de ser reduïda paulatinament.

Per altra banda l'internés de la variació de la sensibilitat insulínica, pot representar en gran part i de forma quantitativa l'estat d'estrès del pacient. Així doncs en funció de la sensibilitat insulínica, es poden representar dues situacions diferents: el pacient té més estrès degut a un empitjorament de la salut, i per tant la sensibilitat insulínica baixa; o bé que l'estat del pacient millora, provocant una disminució de l'estrès i per tant la seva resistència insulínica disminueix.

Per últim, es poden suposar que els pacients rebin una alimentació constant, però si no és el cas, serà necessària la comprovació d'aquests protocols enfront aquestes variacions d'alimentació. El pacient virtual implementat, només respon a alimentacions per via enteral, i per tant no es realitzaran alimentacions mixtes, o per via parenteral.

Una vegada definides les variables que es poden modificar per a obtenir els diferents escenaris, per a la validació dels protocols, es prossegueix a definir les situacions concretes d'anàlisi:

- Escenari 1

Es suposa que el pacient entra a la UCI amb una glucèmia basal estabilitzada en 300 mg/dl durant les dues hores anteriors. Durant l'estada en aquesta unitat el pacient estarà sotmès a una alimentació constant per via enteral equivalent a 2,7 mmol/min (280 kcal/dia). Quant el pacient ja porta 24 hores hospitalitzat experimenta una millora de la sensibilitat insulínica, provocat per la disminució de l'estrès; aquesta augmenta un 20%. El tractament es realitzarà fins que el pacient estigui estabilitzat amb una glucèmia constant.

- Escenari 2

En aquesta ocasió el pacient torna a entrar a la UCI amb una glucèmia basal estabilitzada en 300 mg/dl durant les dues hores anteriors. Durant l'estada en aquesta unitat el pacient estarà sotmès a una alimentació constant per via enteral equivalent a 2,7 mmol/min (280 kcal/dia). Quant el pacient ja porta 24 hores hospitalitzat experimenta un empitjorament de la sensibilitat insulínica, provocat per la disminució de l'estrès; aquesta disminueix un 20%. El tractament es realitzarà fins que el pacient estigui estabilitzat amb una glucèmia constant.

- Escenari 3

Es suposa que el pacient entra a la UCI amb una glucèmia basal estabilitzada en 180 mg/dl durant les dues hores anteriors. Durant l'estada en aquesta unitat el pacient estarà sotmès a una alimentació constant per via enteral equivalent a 2,7 mmol/min (280 kcal/dia). Quant el pacient ja porta 24 hores hospitalitzat experimenta una millora de la sensibilitat insulínica, provocat per la disminució de l'estrès; aquesta augmenta un 20%. El tractament es realitzarà fins que el pacient estigui estabilitzat amb una glucèmia constant.

- Escenari 4

En aquesta ocasió el pacient torna a entrar a la UCI amb una glucèmia basal estabilitzada en 180 mg/dl durant les dues hores anteriors. Durant l'estada en aquesta unitat el pacient

estarà sotmès a una alimentació constant per via enteral equivalent a 2,7 mmol/min (280 kcal/dia). Quant el pacient ja porta 24 hores hospitalitzat experimenta un empitjorament de la sensibilitat insulínica, provocat per la disminució de l'estrès; aquesta disminueix un 20%. El tractament es realitzarà fins que el pacient estigui estabilitzat amb una glucèmia constant.

- Escenari 5

El pacient quan entra a la UCI, presenta una glucèmia basal estabilitzada en 300mg/dl durant les dues hores anteriors. Durant l'estada en aquesta unitat el pacient no presenta cap millora, ni del nivell d'estabilització de la glucosa, ni pel que fa a la sensibilitat insulínica.

Nutrició	Augment respecte l'inici
1*p	0%
1.3*p	+30%
1.5*p	+50%
1.15*p	+15%
1*p	0%
0.7*p	-30%
0.5*p	-50%
0.85*p	-15%

Taula 3: Variació de l'alimentació cada 600 minuts (10 hores). Descripció escenari 5.

No obstant això, degut a la patologia que sofreix té una alimentació variable (Taula 3). Es considera que la pauta d'aliment segueix el patró mostrat ala taula i que va repetint-se cíclicament. El valor de p és equivalent a 2,7 mmol/min. Aquest assaig té una duració més extensa ja que l'alimentació varia cada 10 hores i per tant s'ha de poder veure com el sistema reajusta correctament la infusió d'insulina.

4.4 Estudi “in silico” dels protocols actuals

La verificació de funcionament tant del pacient virtual com d'alguns dels protocols realitzats per alguns investigadors, és necessari per tal de comprovar que totes les implementacions son correctes, i que per tant s'està treballant sobre una base real.

A continuació es procedeix a la avaluació de dos protocols ideats per Chee et al. [6,42] i el protocol de l'hospital Dr. Josep Trueta, per tal de comprovar-ne el correcte dels respectius funcionaments.

4.4.1 Protocol de taula dinàmica.

En un estudi realitzat per Frederick Chee, Tyrone Fernando i P.Vernon van Heerden, al 2003, van elaborar un protocol mitjançant una taula de subministra d'insulina i ajudant-se amb un CGMS, regulaven el nivell de glucosa en pacients crítics. Els resultats varen mostrar les diferències entre la mesura del CGMS i la capil·lar. En tots els casos va ser necessària la intervenció manual, tot i que el control era igual d'inestable. Es va concloure que amb corresponents millores el control seria factible.

Descripció i funcionament del protocol

El sistema consta d'un sistema de monitorització continua de glucosa (CGMS), una bomba dosificadora d'insulina amb el corresponent algoritme que seleccioni la insulina a subministrar. Mitjançant el MiniMed CGMS, s'obtenen mesures cada 10 segons de la del nivell de glucosa del fluid intersticial, i a partir d'aquest es fa una estimació del nivell de glucosa (Blood Sugar Level, BSL). Aquest seguit de mesures s'exporten a un PC on son processades cada 5 minuts i pròpiament calibrades. L'objectiu principal del protocol és el de mantenir la glucosa dels pacients entre els valors de 5 i 10 mmol/L (90 i 180 mg/dl).

La relació matemàtica que es mostra a l'equació 4, és l'esquema que s'utilitza en aquest protocol per definir la infusió necessària d'insulina per al pacient.

$$DosiInsulina = \gamma \cdot (DosiBàsica + offset) \quad \text{Eq.4}$$

Per desenvolupar el algoritme de control, es procedeix a variar la dosi d'insulina bàsica cada hora fent servir un mètode tabulat en funció de la BSL es subministra una quantitat determinada d'insulina. La Taula 4 indica les dosis necessàries en cada situació.

Glucèmia	Regió	Perfusió de insulina
0-6 mmol/L	0	0 UI/h
6-10 mmol/L	1	1 UI/h
10-15 mmol/L	2	2 UI/h
15-20 mmol/L	3	3 UI/h
>20 mmol/L	4	4 UI/h

Taula 4: Dosi necessària en funció del nivell de glucèmia del pacient

Amb la utilització de la Taula 4, s'obté una escala fixa de valors en funció de la BSL. En aquest cas es pretén realitzar el control amb una escala mòbil. En aquest moment és on el paràmetre offset pren protagonisme. Offset pretendrà variar el valor de la infusió bàsica d'insulina quan es produeixi un canvi de regió. Per a fer-ho, es seguirà el procediment detallat a la Taula 5.

Augment de la regió

Offset	Regió 0 → Regió 1
Offset + 1	Altes augments de regió

Sense canvis a la regió

Offset + 1	Regió 2 i superiors
Offset	Regió 1
Offset - 1	Regió 0

Descens de la regió

Offset - 1	Regió 1 → Regió 0
Offset	Altes Disminucions de regió

Taula 5: Procediment de variació del paràmetre Offset

D'aquesta manera es pot autoescalar i situar la taula de dosis bàsica, per tal de regular al màxim els nivells de glucèmia. Per a determinar el valor inicial de l'offset, es farà ús de la corresponent raó matemàtica:

$$Initial.Offset = Insulina.Pr escrita - Insulina.Basica.Regio.Inicial$$

Tot i tenir un sistema ben definit, per tal d'evitar hipoglucèmies, es procedeix a definir el valor de γ , el qual permet parar el subministrament d'insulina en cas de que els BSL sigui inferior a 5,5mmol/L, tal i com es mostra a l'Equació 5.

$$\gamma = \begin{cases} 0, & BSL \leq 5,5 \text{ mmol/L} \\ 1, & BSL \geq 5,5 \text{ mmol/L} \end{cases} \quad \text{Eq.5}$$

La variació d'aquest paràmetre s'efectua de forma instantània i servirà per a preservar la seguretat del pacient.

Implementació del protocol al Matlab

Per a la implementació del protocol és necessària la creació de diferents fitxers amb el programari informàtic. En primer lloc es crea un document '*.m', capaç d'inicialitzar totes les variables assignant corresponentment els valors que son fisiològicament correctes. A continuació cal realitzar les correctes relacions entre el protocol i el pacient virtual (Figura 5), per tal d'actuar sobre el pacient virtual modificant la dosi d'insulina en funció del nivell de glucosa basal.

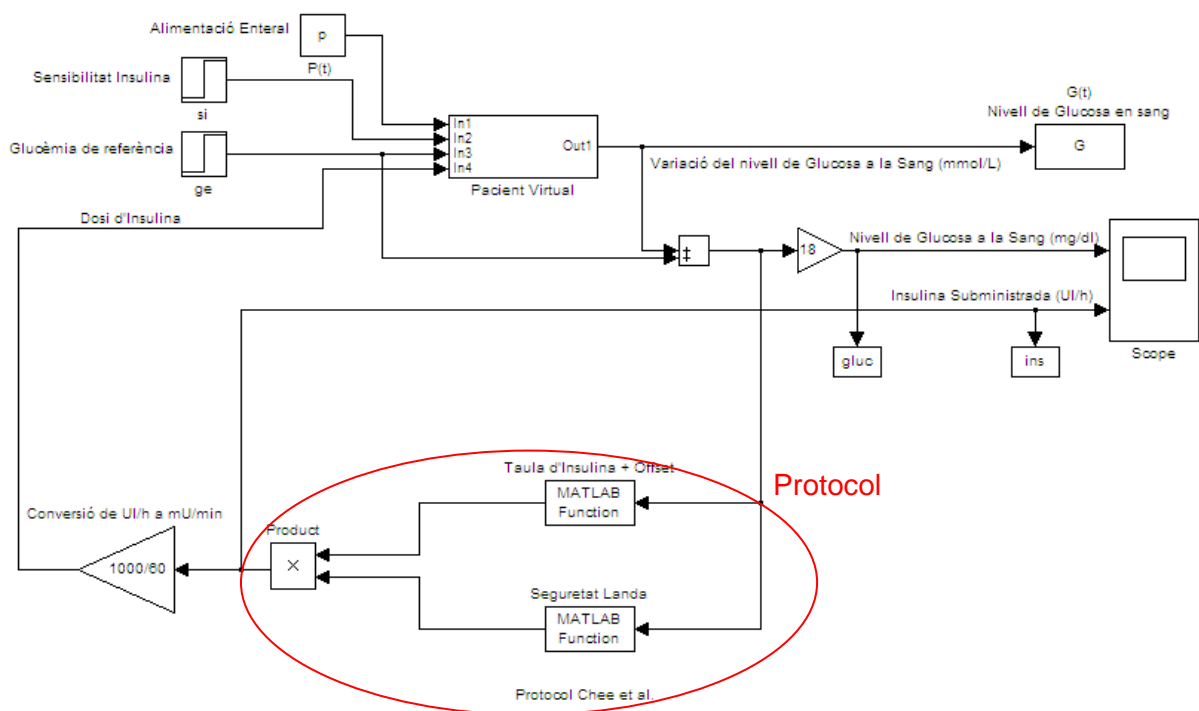


Figura 5: Esquema Simulink de la implementació del protocol. Taula dinàmica.

En primer lloc es pot veure que el pacient virtual ha quedat reduït a un subsistema en el qual hi ha diferents Inputs; com poden ser la sensibilitat insulínica, l'alimentació l'estat de

referència del pacient i la dosi d'insulina. Com bé s'ha descrit amb anterioritat, el protocol procedeix a avaluar la situació de la glucosa basal i modificar en el cas de ser necessari la infusió d'insulina.

Cal esmentar que tant el model del protocol com el del pacient virtual treballen en diferents unitats, i per tant cal realitzar les corresponents conversions, per obtenir els resultats correctament. Per a la implementació d'aquest protocol han estat necessàries la creació de dues funcions diferents ja que per a la execució pròpiament del protocol es té un mostreig de 60 minuts, i per a el sistema de seguretat (γ), que ha de tenir una reacció instantània, i de cares a la simulació així s'ha considerat. Cadascuna de les dues funcions executen un fitxer '*.m' programat per tal d'actuar de la forma correcta.

Si es vol tenir accés a els documents on s'ha implementat tant el protocol com el document d'inicialització de simulació, cal adreçar-se a l'Annex, on es trobarà de forma detallada tota aquesta informació.

Simulació i resultat obtingut

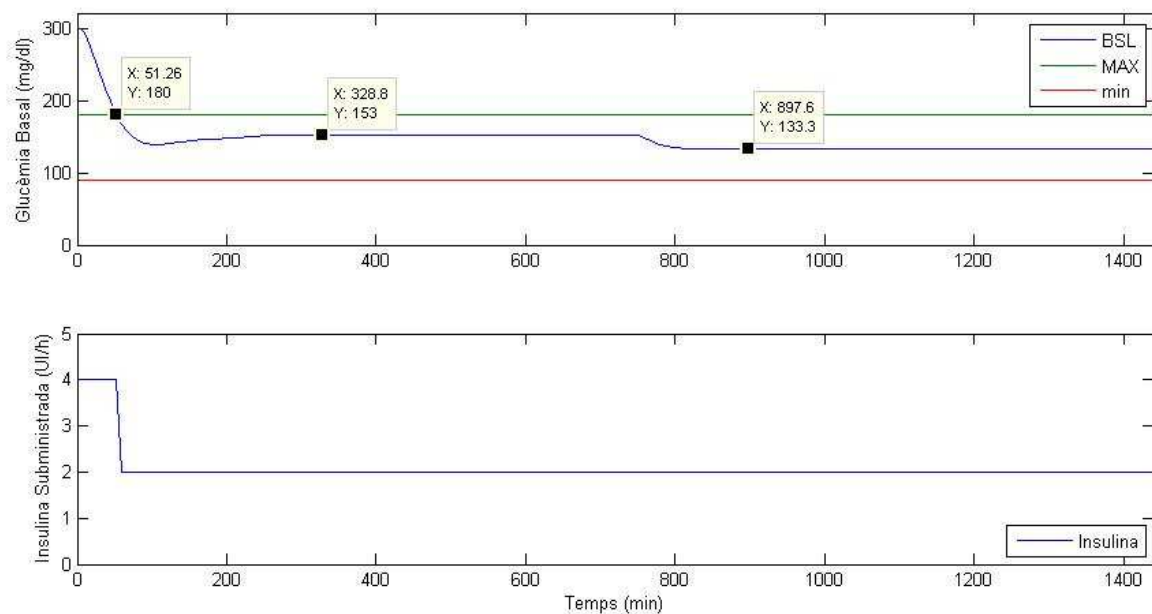


Figura 6: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. Protocol de taula dinàmica.

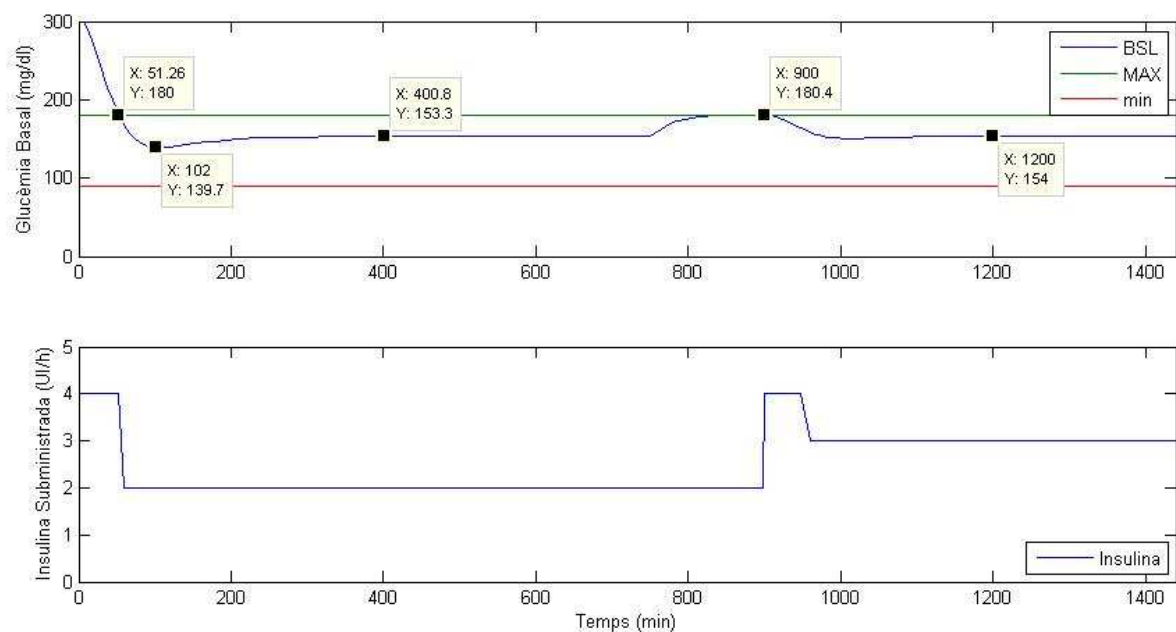


Figura 7: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. Protocol de taula dinàmica.

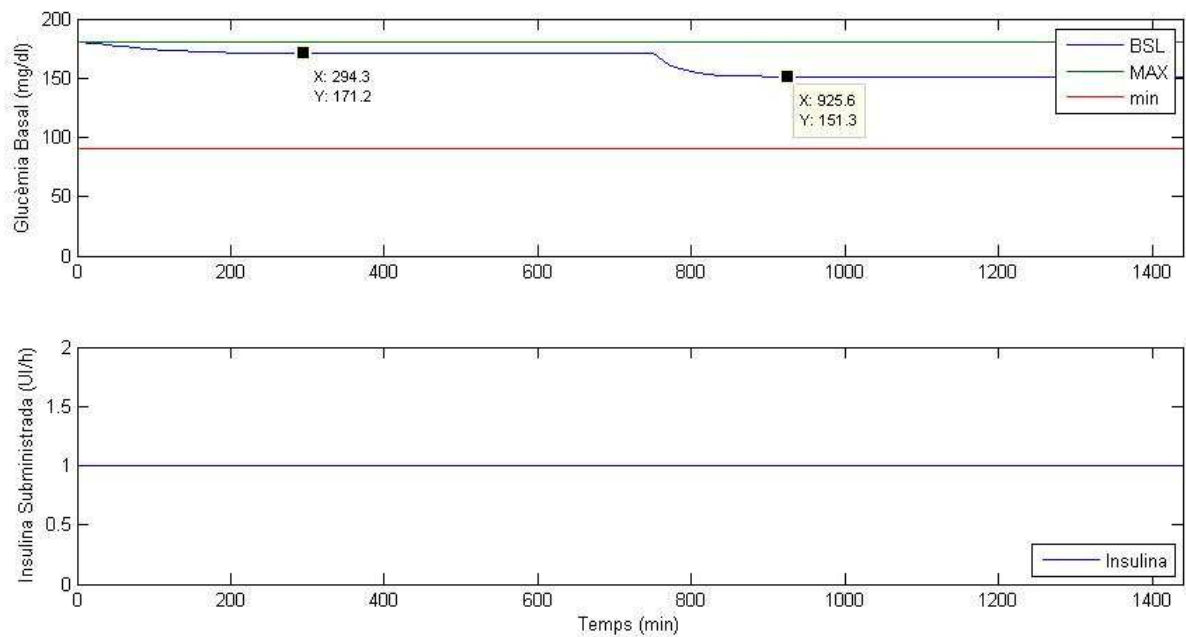


Figura 8: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. Protocol de taula dinàmica.

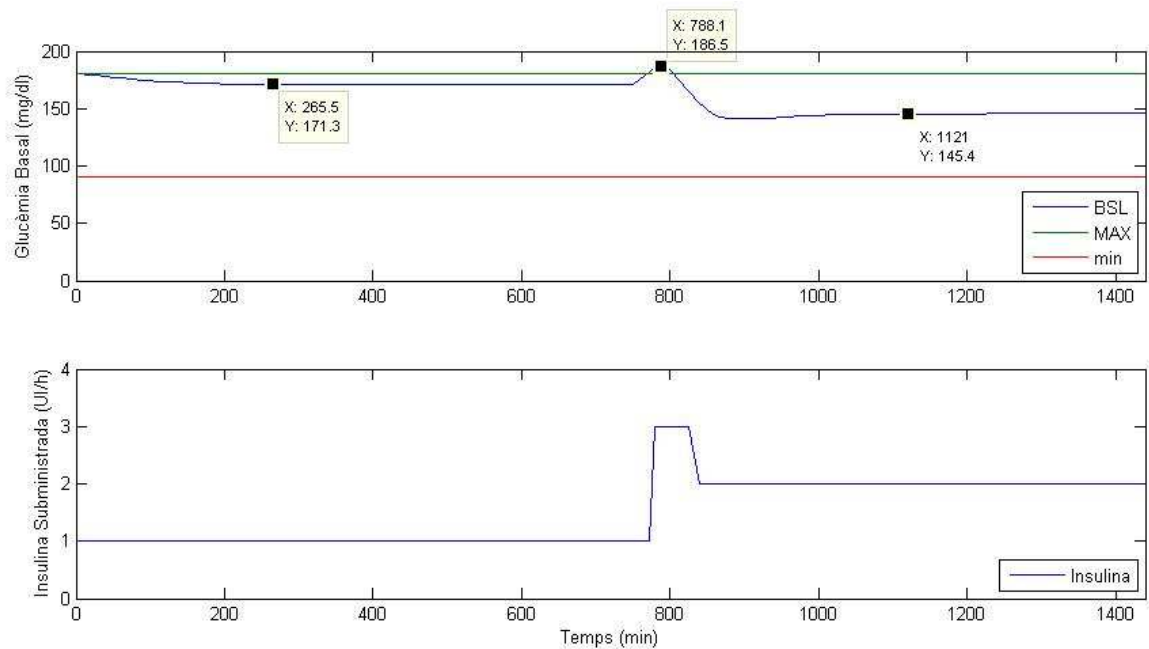


Figura 9: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. Protocol de taula dinàmica.

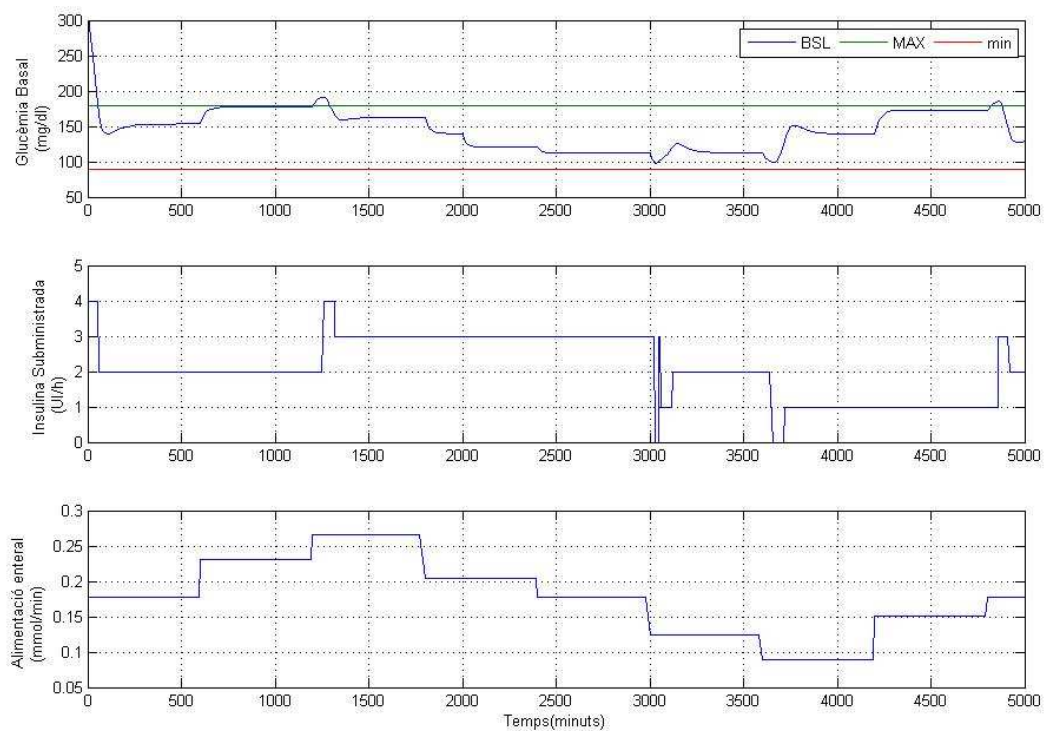


Figura 10: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. Protocol de taula dinàmica.

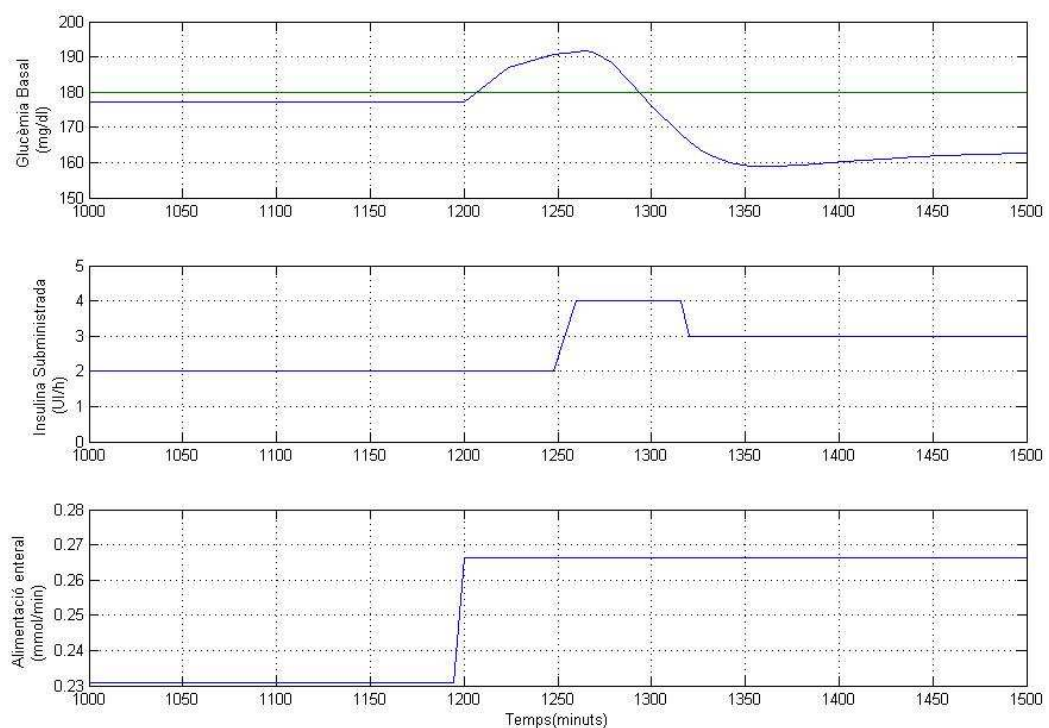


Figura 11: Detall d'hiperglucèmia durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol de taula dinàmica.

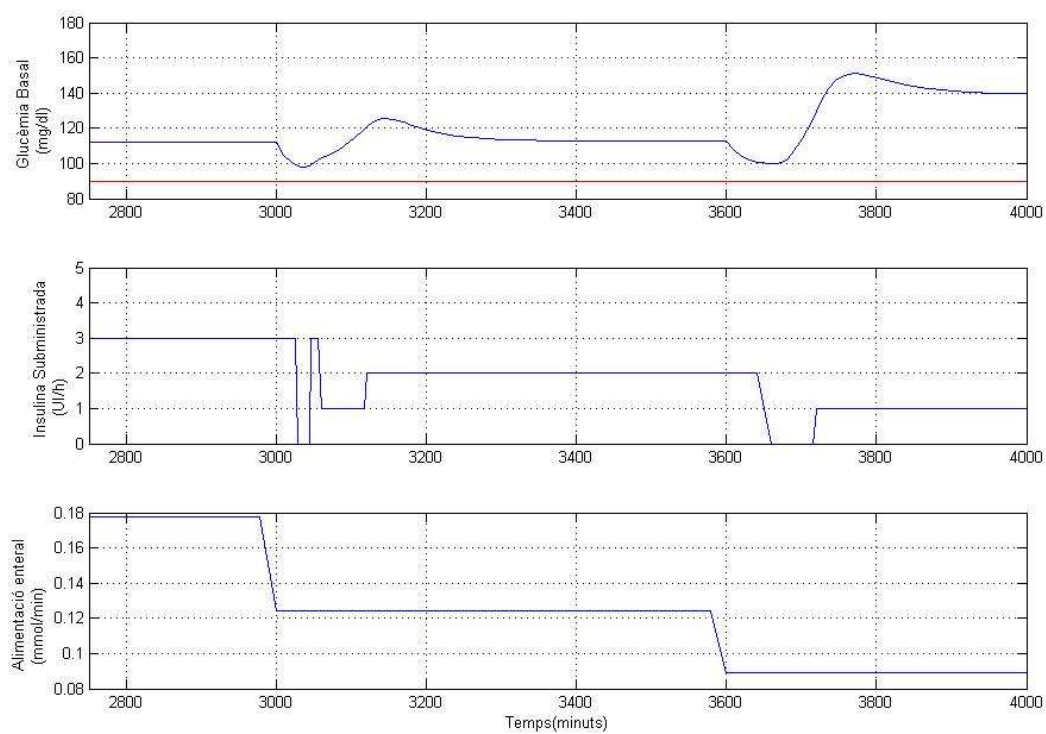


Figura 12: Detall de possible hipoglucèmia durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol de taula dinàmica.

Anàlisi dels resultats i conclusions

Segons els resultats obtinguts, de les simulacions dels escenaris 1 i 2 (Figures 6 i 7), es pot extreure la gran capacitat del protocol per establir pacients amb una elevada glucèmia d'entrada a la unitat de cures intensives. Per termes generals tant sols son necessaris 50 minuts, per a establir la glucèmia basal dintre el rang objectiu (90 -180 mg/dl); i 330 minuts aproximadament a establir una glucèmia de 153 mg/dl. Alhora però també cal avaluar el comportament de propi protocol davant pacients més estables (glucèmia inicial de 180 mg/dl); en aquests escenaris 3 i 4 (Figures 8 i 9), es pot veure com la disminució de glucosa basal és mínima ja que el rang objectiu és molt pròxim a la glucèmia de sortida. En aquesta nova situació el sistema necessita 300 minuts per a establir la glucosa basal a 171 mg/dl.

En les fases inicials d'actuació dels protocols, es poden veure les diferents reaccions del mateix davant el nivell de glucèmia el qual s'ha de controlar. Degut a la ràpida disminució del nivell de glucosa que es produeix durant els assajos dels escenaris 1 i 2 (Figures 6 i 7), es produeixen uns subpics que en un ambient real poden suposar una situació d'hipoglucèmia, i que per tant han de tenir-se en compte. En el cas de les simulacions realitzades, els valors de glucèmia disminueixen fins a valors de 139 mg/dl. En els escenaris 3 i 4 (Figures 8 i 9), no obstant, no s'obtenen aquestes oscil·lacions ja que la disminució de glucosa és mínima per tal d'introduir la senyal dintre la franja objectiu i per tant l'estabilització és més suavitzada.

Per a la comprovació del reajustament d'insulina que ha d'efectuar el protocol per a establir el pacient quant aquest presenta variacions de sensibilitat insulínica, queda reflectit en les figures corresponents (Figures 6, 7, 8 i 9). Aquest protocol en particular té un rang objectiu molt ampli, i per tant, si el nivell de glucèmia no surt del mateix, aquest no efectua cap variació sobre la infusió d'insulina. Per aquest motiu pels escenaris 1 i 3 (Figures 6 i 8), amb una millora de la salut del pacient, i mantenint la infusió constant s'aconsegueix disminuir el nivell d'estabilització de glucosa sense haver de sortir del rang establert inicialment. Altrament, en les situacions en les que el pacient empitjora, i sumat a que el nivell d'estabilització previ és pròxim a 180 mg/dl, el protocol efectua un ajustament de la infusió d'insulina (Figures 7 i 9). Aquest empitjorament del pacient desencadena una inestabilitat que dura aproximadament 500 minuts. En ambdues situacions, el fet de només utilitzar mesures cada hora fa que el control de la glucèmia sigui més lent que no pas en el cas d'utilitzar CGMS.

Per últim, l'escenari 5 representa el cas on el protocol ha de variar significativament el valor de la infusió d'insulina a mida que el temps va passant (Figura 10), ja que en aquest moment

el pacient és sotmès a una alimentació variable amb canvis sobtats en l'alimentació, i que comporten una forta variació de la glucèmia. A primer cop d'ull l'actuació del protocol és del més que correcte ja que en tot moment el nivell de glucosa basal es troba dintre la franja objectiu de control. Com bé es mostra a la Taula 6, el 60,1% de les mesures realitzades en el transcurs de la simulació es trobaven dintre de l'interval de 100-160 mg/dl. Amb aquestes dades es pot assegurar doncs que el control de la glicèmia mitjançant aquest protocol i en aquesta situació, esdevé satisfactori.

Interval de Glucèmia	Protocol Taula Dinàmica
100-120 mg/dl	21,9 %
100-140 mg/dl	42,8 %
100-160 mg/dl	60,1 %

Taula 6: Percentatges de residència dins els rangs corresponents. Taula dinàmica. Escenari 5.

Tot i el bon control esdevenen diferents situacions en les quals cal comentar detingudament. En primer lloc, en les fases inicials de la simulació, el nivell de glucosa surt de l'interval objectiu, degut a l'augment de l'alimentació (Figura 11). Aquesta situació es veu normalitzada en 300 minuts, sense presentar majors complicacions.

Per últim, a partir del minut 3000 de simulació (Figura 12), l'alimentació disminueix accentuadament. Aquest fet provoca una disminució dràstica del nivell de glicèmia que fa activar el sistema de seguretat propi del protocol (glucèmies inferiors a 100 mg/dl). Aquestes situacions són controlades correctament en l'entorn virtual és per això que se'n pot afirmar un correcte funcionament. No obstant, en una situació real, els efectes poden ser més acusats i generar situacions problemàtiques d'hipoglucèmia, que complicarien la situació del pacient.

En definitiva es pot considerar que mitjançant l'aplicació del protocol s'obtenen uns bons resultats ja que un 91,7% de les dades mostrejades a l'escenari 5 es troben compreses dins el rang objectiu del protocol (90-180 mg/dl). Les actuacions d'ajustament de la dosi d'insulina tant per un augment, com per una disminució de la dosi d'insulina s'efectua amb rapidesa (de 300 a 400 minuts), sense oscil·lacions. Al mateix temps les estabilitzacions de glucosa es produeixen de forma progressiva sense evidenciar un elevat nombre d'episodis hipoglucèmics.

4.4.2 Protocol basat en un PID expert.

Aquest protocol ha estat dissenyat per Frederick Chee, Tyrone L. Fernando, Andrey V. Savkin i Vernon van Heeden, durant el 2003 [42]. Consta d'un protocol que funciona com a un complex control proporcional - integral - derivatiu (PID), basat en amb la coneguda ja tècnica de es taules lliscants, alhora per la fixació de la dosi d'insulina per a segons quin pacient, juntament amb paràmetres que avaluen la tendència de la pròpia corba de control.

L'objectiu principal del protocol és el de fer un control exhaustiu de la glucosa, fixant el rang d'equilibri entre 6,1 i 10 mmol/l (equivalent a 110 i 180 mg/dl). Amb el corresponent estudi de verificació en pacients reals, es va demostrar que la mortalitat i morbiditat dels pacients tractats era menor quan feien ús d'aquest protocol. És per això necessària la implementació d'aquest protocol per a la comprovació del nostre pacient virtual.

Descripció i funcionament del protocol

El protocol es basa en el sistema de escala mòbil pel que fa referència a la dosi d'insulina, el qual va variant gracies a un sistema de llaç tancat que ens permet el propi ajustament. La taula que es fa servir per a definir en primer moment la dosi d'insulina, zona i regió (Taula 7).

Rang de Glucèmia (mmol/l)	Dosi d'insulina (UI/h)	Regió	Zona
>20,0	4	4	6
15,1-20,0	3	3	5
12,1-15,0	2	2	4
10,1-12,0	2	2	3
8,1-10,0	1	1	2
6,1-8,0	1	1	1
0,0-6,0	0	0	0

Taula 7: Taula dinàmica de dosis d'insulina, zones i regions.

Tot i tenir una dosi d'insulina definida per cadascun dels possibles estats dels pacients, és necessari portar-hi un control més estricte. És per això que esdevé necessari el control integral, derivatiu i alhora d'experts esquemes de control.

Control integral

Aquesta part del control és necessari quan el sistema se'ns estabilitza en un rang de valors més elevat que l'objectiu, i en conseqüència ens és d'obligació fer disminuir el nivell de glucèmia basal. La variable 'TopUp', serà la que ens ajudarà a fer aquesta funció. Per a definir-la cal primer calcular $\|\overline{W}_{Zone}\|$. Aquesta representa una mitjana ponderada de les estimacions de glucosa durant les 2 hores anteriors al moment actual, d'aquesta manera com més alt sigui aquest valor significarà que ens trobem més lluny de la zona objectiu. El valor de $\|\overline{W}_{Zone}\|$ es calcula per tant segons la formula matemàtica següent:

$$\|\overline{W}_{Zone}\| = \frac{1}{\sum_{i=1}^{24} i} \left(\sum_{n=1}^{24} n \cdot W_{Zone}[n] \right)$$

Aleshores, una vegada obtingut aquest valor($\|\overline{W}_{Zone}\|$), es pot obtenir el valor que finalment prendrà el 'TopUp'.

$$TopUp \begin{cases} 4UI / h & \|\overline{W}_{Zone}\| > 4.5 \\ 2UI / h & 3.6 \leq \|\overline{W}_{Zone}\| \leq 4.5 \\ 1UI / h & 2.7 \leq \|\overline{W}_{Zone}\| < 3.6 \\ 0UI / h & \|\overline{W}_{Zone}\| < 2.7 \end{cases}$$

D'aquesta manera, la part del control que defineix l'integrador, queda estrictament clara ja que servirà per fer disminuir la quantitat de glucosa basal davant d'una situació d'estabilització de la glucosa en una zona superior a la zona objectiu (6.1-8.0 mmol/l)

Control derivatiu

Per altra banda per a realitzar la corresponent part del control derivatiu es procedeix a fer algo semblant al que s'ha mostrat amb anterioritat. En primer lloc és necessari el cal és calcular el valor de Δy_{proj} , per posteriorment obtenir un valor de 'Bolus', segons uns condicionants.

Així doncs per a el càlcul de Δy_{proj} , s'ha de saber que aquest càlcul pren 6 mostres de glucosa basal associades al seu corresponent temps, durant una finestra temporal de 30

minuts (una mostra cada 5 minuts). Una vegada obtingudes cal buscar-ne el màxim i el mínim respectivament:

x_{\max} : màxim temps de un interval de 30 minuts

x_{\min} : mínim temps de un interval de 30 minuts

y_{\max} : màxim valor de glucosa basal durant un interval de 30 minuts

y_{\min} : mínim valor de glucosa basal durant un interval de 30 minuts

Posteriorment se'n calculen les mitjanes:

$$\tilde{x} = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{2} \quad \text{i} \quad \tilde{y} = \frac{y_{\max} + y_{\min}}{2}$$

A continuació s'ha de fer la corresponent transformació:

$$X_i = x_i - \tilde{x} \quad \text{i} \quad Y_i = y_i - \tilde{y}$$

Una vegada ja es tenen tots els altres paràmetres, ja es poden realitzar els últims càlculs per a la obtenció de Δy_{proj} :

$$\left. \begin{aligned} b_{xy} &= \frac{\sum_{i=1}^6 X_i \cdot Y_i}{\sum_{i=1}^6 X_i^2} \\ \Delta x &= x_{\max} - x_{\min} \end{aligned} \right\} \quad \Delta y_{proj} = b_{xy} \cdot \Delta x$$

Mitjançant el valor obtinguda anteriorment ja es pot obtenir el valor final de la variable 'Bolus', en funció del resultat obtingut de Δy_{proj} , seguint les condicions que es mostren a continuació.

$$Bolus \begin{cases} 6UI/h & \Delta y_{proj} \geq 2mmol/l \\ 4UI/h & 1 \leq \Delta y_{proj} < 2mmol/l \\ 0UI/h & \Delta y_{proj} < 1mmol/l \end{cases}$$

Utilitzant aquest procediment, el sistema realitzarà la part derivativa del control. Aquest paràmetre només s'utilitza en cas d'haver un augment sobtat de la insulina, i s'hagués dependre mesures ràpidament pel que fa al control de glucosa basal.

Control expert

La utilització d'un control expert per complementar, el control proporcional - integratiu - derivatiu, servirà per a suavitzar el nivell de glucosa basal fins al nivell objectiu aconseguint un màxim ajustament. Aquest serà el procediment final que farà possible l'escala mòbil pel que fa l'ajustament d'insulina.

Per a l'execució d'aquesta part caldrà identificar la situació en la que es troba el pacient i actuar segons la forma fixada en la Taula 8.

<p>Descens de regió</p> <p>Entrada a la Zona 2: $k = \begin{cases} 0.75 & t_{10} - t_{12} < 30 \text{ min} \\ 0.85 & \text{altrament} \end{cases}$</p> <p>Entrada a la Zona 1: $k = \begin{cases} 0.50 & t_8 - t_{10} < 30 \text{ min} \\ 0.80 & \text{altrament} \end{cases}$</p> <p>Entrada a la Zona 0: $\begin{matrix} \text{Dosi d' Insulina} = 0 \\ U_{\text{Offset}} = 0 \end{matrix}$</p>
<p>Augment de regió</p> <p>Entrada a la Zona 3: $U_{\text{Offset}} = \text{Sense canvis}$</p> <p>Entrada a la Zona 2: $U_{\text{Offset}}(n) = U_{\text{Offset}}(n-1) + 1$</p>

Taula 8: Descripció del control expert.

Amb aquesta ja es tenen totes les variables que configuren el resultat final de la infusió d'insulina, no obstant és necessari com es combinen i en quina situació. En conseqüència, la implementació del nostre sistema tindrà diverses situacions:

Situació 1: En el cas de que el valor de la glucosa quedi estabilitzada en una zona superior a la Zona 1, caldrà fer ús del paràmetre 'TopUp' anteriorment definit. Per tant, s'obtindrà el següent resultat:

$$U_{OffSet}(n) = TopUp + U_{OffSet}(n-1)$$

Situació 2: En el cas d'haver un pas d'una zona a una altra ja sigui tant d'augment com de disminució, es procedeix a variar el valor del paràmetre U_{OffSet} , seguint la següent raó matemàtica, sabent que BSL_{Region} correspon a la quantitat d'infusió d'insulina en funció de la regió on es troba el pacient en una zona determinada.

$$U_{OffSet}(n) = (k \cdot U_{Active}) - BSL_{Region}$$

Situació 3: Per a poder implementar el sistema de taula mòbil per a l'ajustament de la glucosa basal, es realitza mitjançant la següent fórmula:

$$U_{Active} = U_{Table} + U_{OffSet}(n)$$

La part de la funció U_{Table} serveix per fer un primer ajustament de forma fixa per tal de controlar la glucèmia; amb l'ajuda de U_{OffSet} , es pot traslladar la taula fixa fins a establir un valor constant d'infusió d'insulina per tal d'estabilitzar per complet la glucosa basal del pacient.

Situació 4: Per últim la dosi d'insulina real que es subministra al pacient bé definida a continuació:

$$Dosi\ Insulina = U_{Active} - Bolus$$

Representada per U_{Active} , que representa la quantitat necessària d'insulina per estabilitzar el pacient; i 'Bolus', que servirà per a subministrar una dosi elevada d'insulina en el cas de que sobtadament hi hagi un brusc augment de glucosa a la sang.

D'aquesta manera és com el grup de recerca de Frederick Chee, et al. Varen definir el model de control de glucosa en pacients crítics, establint els rangs de control entre 6 i 10 mmol/l (108 i 180 mg/dl).

Implementació del protocol al Matlab

Seguint la metodologia emprada en l'anterior protocol, s'engloba tot el pacient virtual en una caixa del diagrama per tal de poder manipular tant sols les entrades per anar generant els diferents escenaris. Amb això i l'ajut d'un fitxer '*.m', es procedeix a la implementació del protocol en qüestió en format codi per tal de que el propi programari sigui capaç de processar la informació.

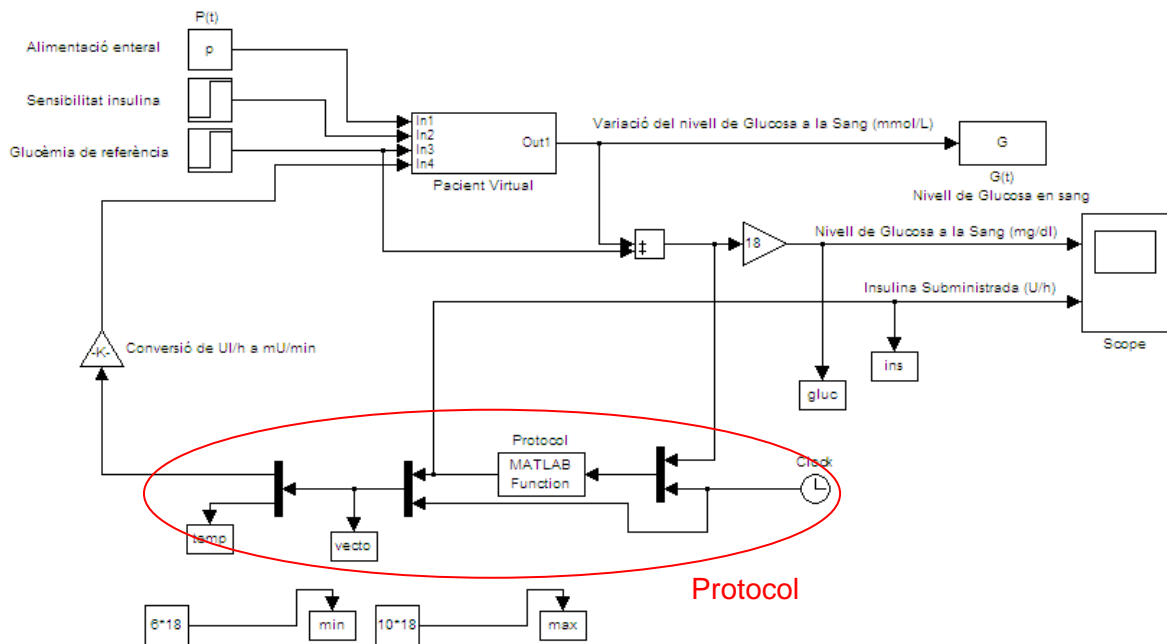


Figura 13: Esquema Simulink de la implementació del protocol. PID Expert.

Tot i la similitud pel que fa l'adaptació del pacient virtual amb el protocol també ha estat necessària la creació d'una segona variable a l'entrada del protocol, que sigui capaç d'associar cadascuna de les mesures amb el corresponent estat de temps. Aquesta necessitat sorgeix a partir de la definició dels paràmetres 'Bolus' i 'TopUp' a partir de mesures en una finestra temporal de 30 i 120 minuts respectivament.

Si es vol tenir accés a els documents on s'ha implementat tant el protocol com el document d'inicialització de simulació, cal adreçar-se a l'Annex, on es trobarà de forma detallada tota aquesta informació.

Simulació i resultat obtingut

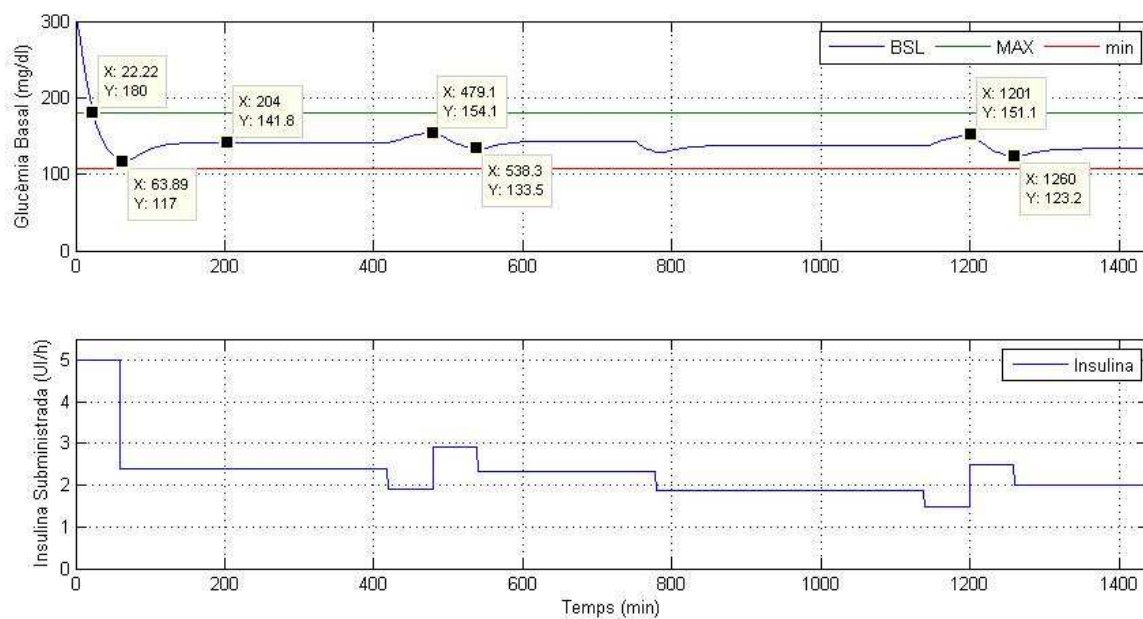


Figura 14: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. PID expert.

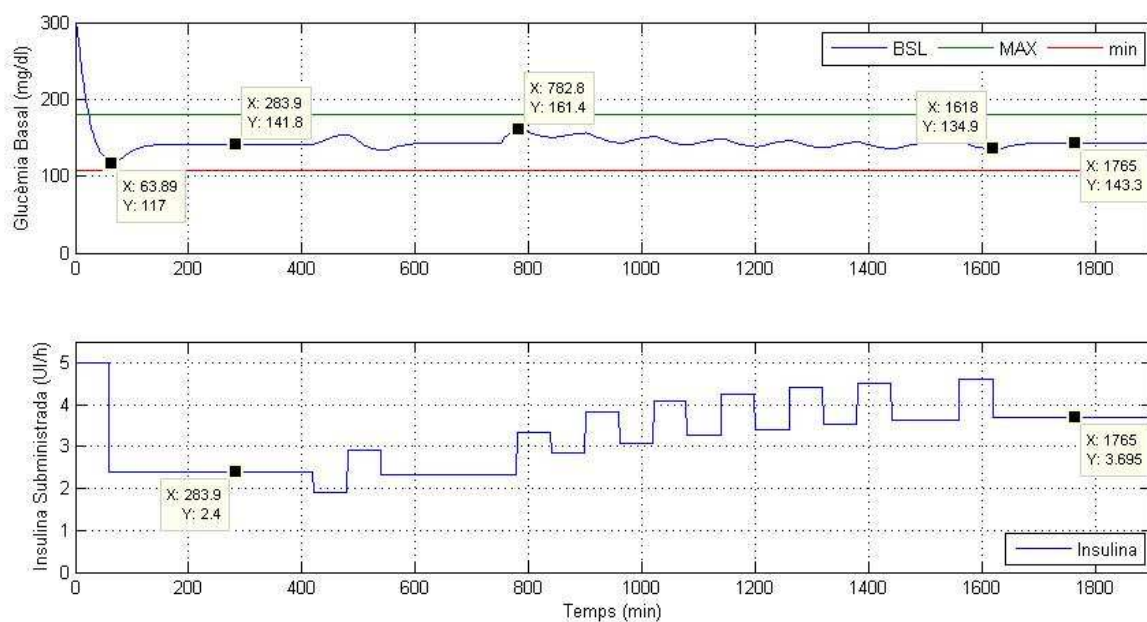


Figura 15: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. PID expert.

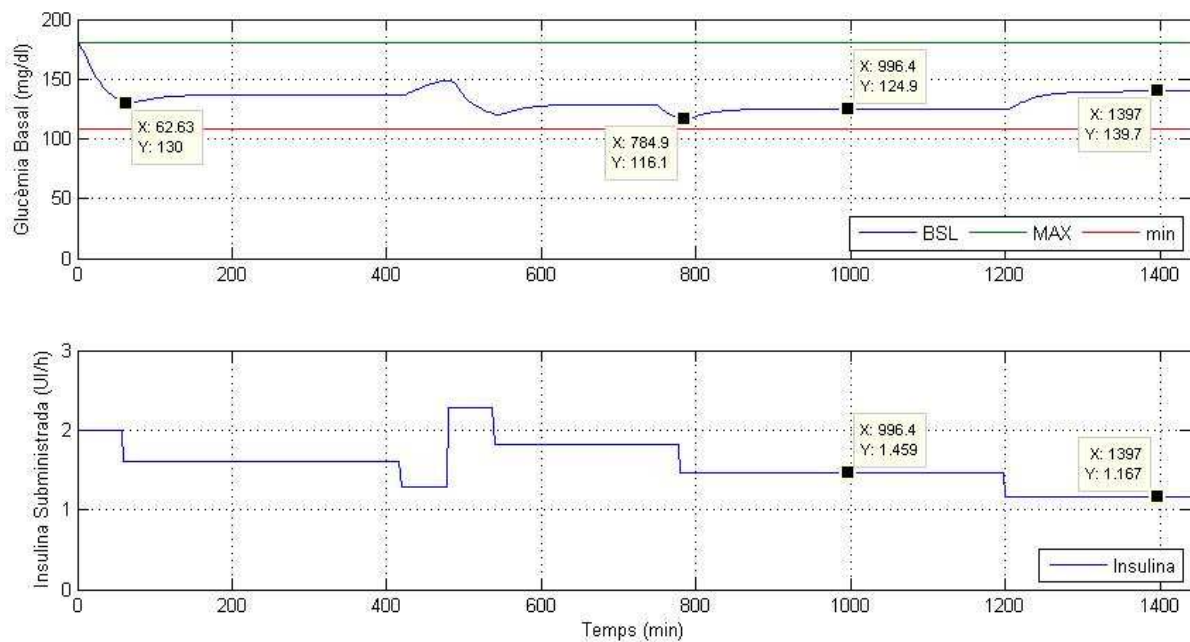


Figura 16: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. PID expert.

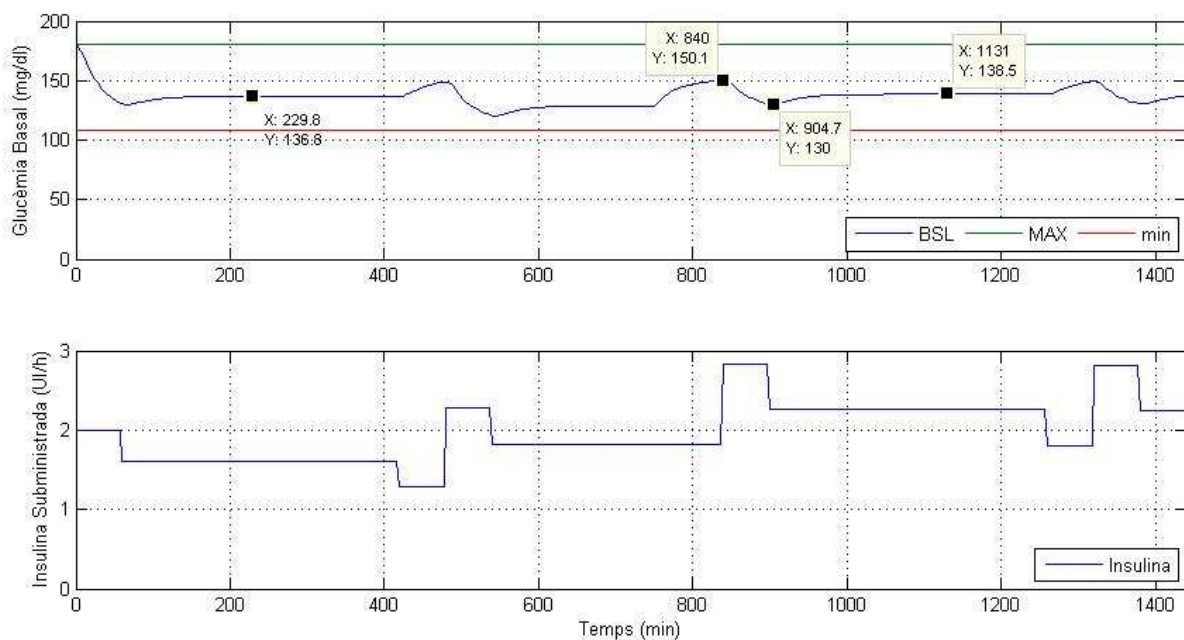


Figura 17: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. PID expert.

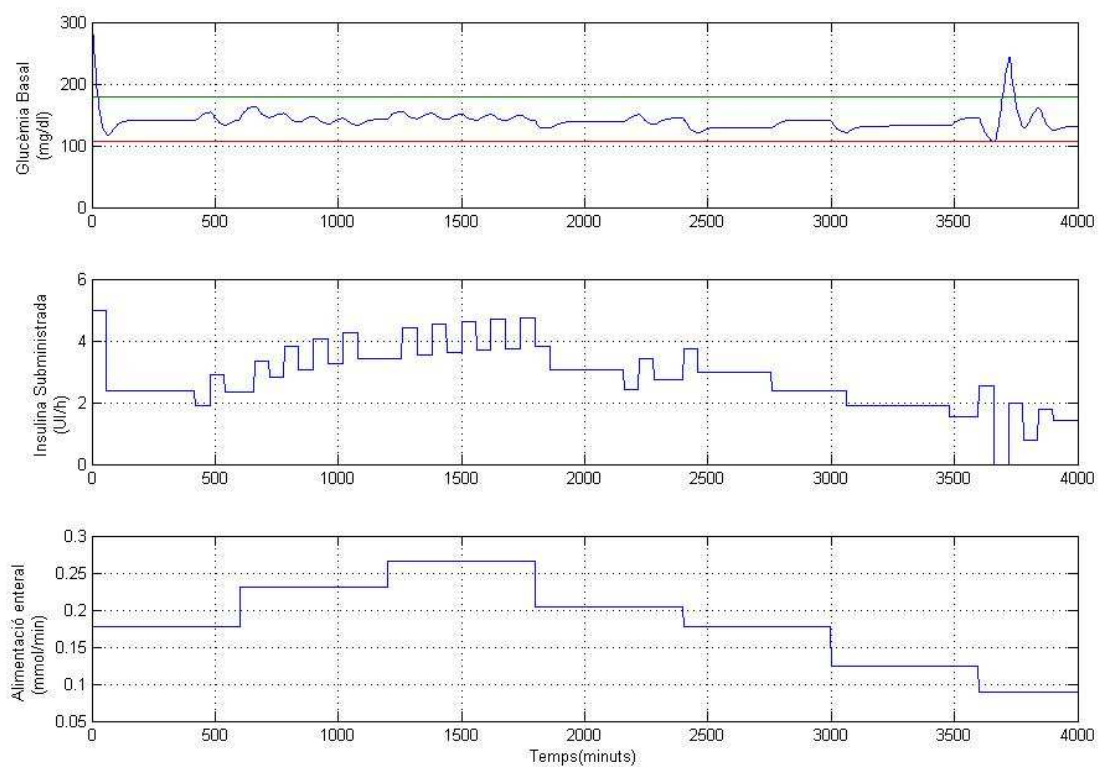


Figura 18: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. PID expert.

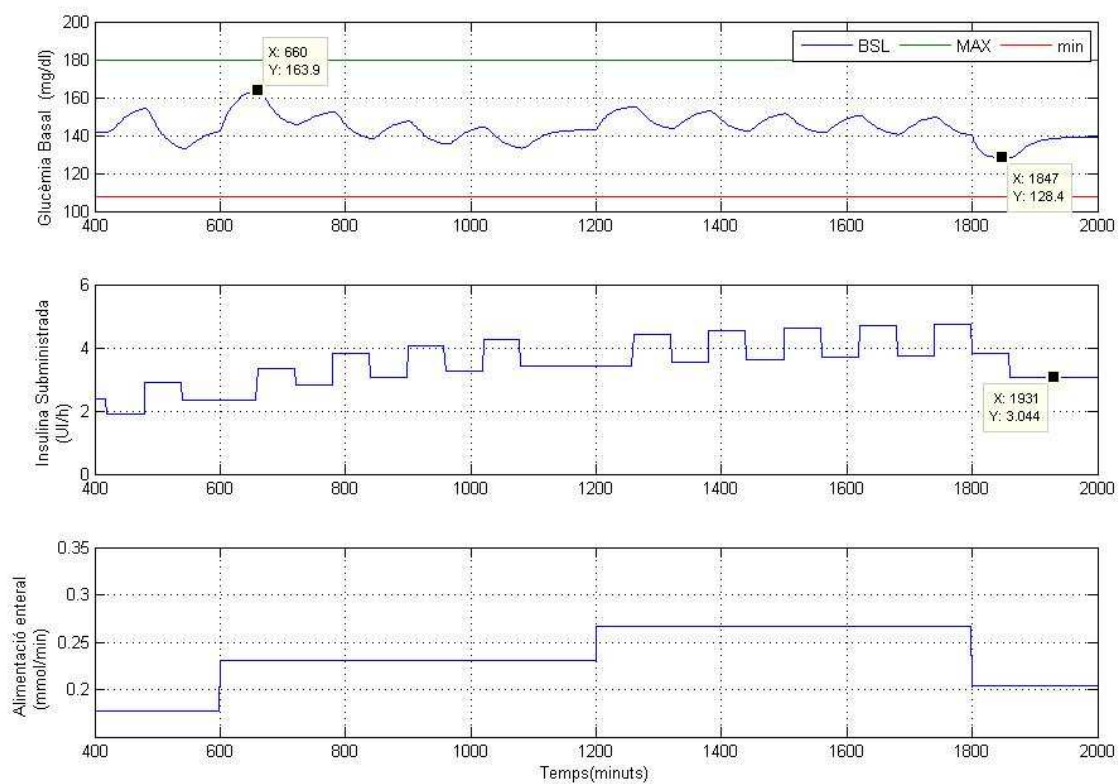


Figura 19: Detall d'un estat oscil·latori durant l'assaig de l'escenari 5. PID expert.

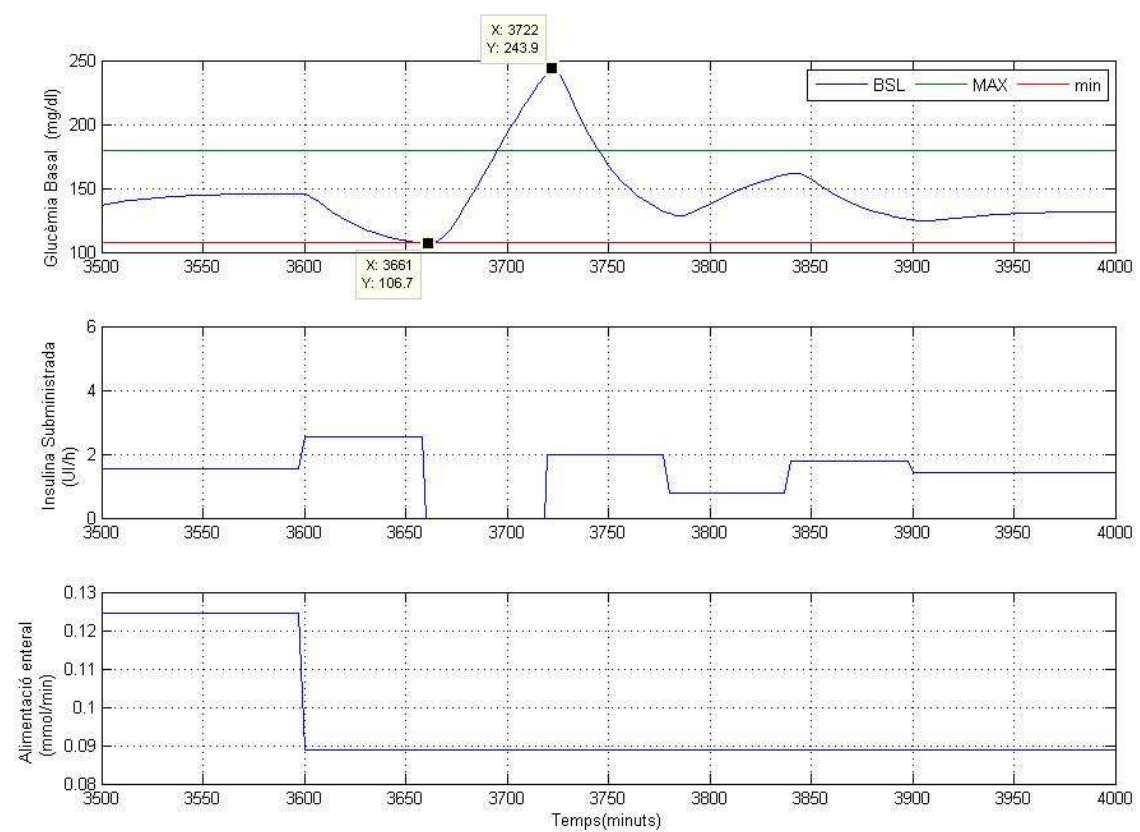


Figura 20: Detall d'hipo/hiperglucèmia durant l'assaig de l'escenari 5. PID expert.

Anàlisi dels resultats i conclusions

Una vegada realitzades les diferents simulacions dels escenaris, amb el protocol que ha estat descrit en aquest apartat, es pot concloure que en termes generals que el control de glucèmia es realitza correctament.

L'estabilització inicial que pateix el pacient quan és ingressat a la unitat de cures intensives és més brusca que en el cas anterior. En els escenaris 1 i 2 (Figures 14 i 15), l'estabilització del pacient des dels 300 mg/dl fins a la franja objectiu, que en aquest cas es situa entre 110 i 180 mg/dl, es produeix en poc més de 20 minuts. Aquesta accelerada disminució provoca un subpic que en una situació real pot ser molt pitjor que no pas en un ambient virtual. En aquest transcurs s'han assolit els 117 mg/dl fins a estabilitzar a continuació el pacient a 140 mg/dl.

Un tret característic d'aquest protocol, apareix entre el minut 400 i 600 de la figura 14, durant l'assaig de l'escenari 1. Aquesta oscil·lació apareix com a conseqüència que el protocol localitza una estabilitat en el nivell de glucosa basal, i es pretén ajustar la dosi d'insulina per obtenir millor resultats de glucosa basal. Tot i les accions del protocol per a la millora, la senyal no s'aconsegueix millorar en gran part i posteriorment el pacient torna a estabilitzar-se en el mateix nivell de glucèmia anterior (141,8 mg/dl).

Observant la figura 15, pot semblar que el protocol no és capaç d'estabilitzar la senyal de glucosa del pacient, però el cas és que és necessari un temps per a la obtenció de la dosi òptima. En aquesta situació el nivell de glucèmia es troba entre la zona 1 i 2 (descriu prèviament), essent 144mg/dl el valor de glucèmia que les separa. Per aquest motiu la oscil·lació es fa notar ja que a mida que es creua aquesta barrera el valor de la 'BasicDose' pren un altre valor i corresponentment varia la reacció del pacient. Amb l'ajuda del paràmetre 'k' finalment el sistema assoleix l'estabilitat; situant la dosi d'insulina a 3,69 UI/h i una glucèmia de 143 mg/dl transcorregudes gairebé 15 hores.

Am la realització dels assajos corresponents als escenaris 3 i 4 (Figures 16 i 17), es pot veure que el sistema té més solvència davant aquests tipus d'ajustament, provocant distribucions de glucosa menys sobtades. Per a el protocol son necessaris 230 minuts per a estabilitzar inicialment a glucosa a 137 mg/dl. Les pertorbacions que s'efectuen en forma de variació de la sensibilitat insulínica (estat de salut del pacient) queden estabilitzades en 250 minuts aproximadament sense sobrepassar la franja entre els 130 i 150 mg/dl.

Per últim i com a estudi més extens es procedeix a avaluar la resposta del protocol enfront l'escenari 5. El resultat de la simulació (Figura 18), ens mostra el correcte funcionament del

mateix per a augments de nutrició, augmentant així la dosi d'insulina a subministrar. Però per altra banda quan el nivell de glucosa s'estableix pròxim al límit inferior i es continua reduint l'alimentació, apareixen alguns problemes de control que fan sortir la senyal fora el rang objectiu establert. En les fases inicials de l'assaig, el protocol estabilitza la senyal com ha efectuat en els anteriors assajos. A mida que augmenta la nutrició enteral (des del minut 600 al 2000), s'observa com el protocol varia cada instant de mostreig la infusió corresponent d'insulina per dal d'establir un nivell constant, fins a establir-la en 3 UI/h, obtenint com a resultat una estabilització de la glucosa basal en 140 mg/dl.

En el tram final de la simulació esdevé un fenomen provocat pel sistema de seguretat del protocol. Durant l'última disminució d l'alimentació del pacient, el mostreig del control esdevé 60 minuts després. Aquest fet provoca una disminució accentuada, que fa sobrepassar la glucèmia el límit inferior (109 mg/dl), provocant així la suspensió de l'insulina durant una hora. Tot aquest conjunt d'accions repercuteixen en un posterior augment de la glucosa més acusat que fa assolir valors de 244 mg/dl. Tot i desenvolupar una inestabilitat causada per una situació hipoglucèmica, el protocol és capaç d'estabilitzar una vegada mes el pacient entorn als 135 mg/dl.

Interval de Glucèmia	Protocol PID expert
100-120 mg/dl	1,93 %
100-140 mg/dl	47,22 %
100-160 mg/dl	95,52 %
110-180 mg/dl	96,83 %

Taula 9: Percentatges de residència dins els rangs corresponents. PID expert. Escenari 5.

En termes generals i prenent l'últim escenari com exemple, es pot saber que el 96,83% de les mesures realitzades durant l'assaig es troben dintre la franja objectiu de glucosa basal. Tot i aquesta dada, cal destacar, que gairebé la meitat de les dades que es situen dins aquesta franja queden compreses entre 140 i 160 mg/dl. Es pot assenyalar doncs que el criteri de precaució s fa notar bastant en aquest protocol ja que estabilitza la glucosa basal en nivells alts per evitar episodis hipoglucèmics durant els tractaments dels pacients de la UCI.

La rapida estabilització dels pacients greus quan entren a la UCI, els quals tarden 20 minuts a establir-se dintre la franja objectiu; els ests oscil·latoris que es produeixen degut a afinaments de la dosi d'insulina cap a un nivell òptim de glucèmia; son algunes de les característiques principals d'aquest protocol. Es pot concloure gràcies a les dades

experimentals que aquest actua de forma ràpida i segura prevenint en tot moment els possibles casos d'hipoglucèmia situant el nivell mig de glucosa a 141,66 mg/dl; tot i que apareixen episodis d'inestabilitat degut a la repetida definició de la dosi d'insulina a subministrar per obtenir l'òptim nivell de glucosa en el pacient en cada instant.

4.4.3 Protocol Hospital Dr. Josep Trueta

A continuació es mostra un resum del que és el protocol utilitzat a la Unitat de Cures Intensives de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona, que en col·laboració amb la Universitat de Girona porten a terme investigacions tant en el camp de la diabetis com en el de control de glucèmia en pacients crítics.

Per a la comprovació del protocol amb el pacient virtual es procedirà a implementar tal protocol amb el programari habitual.

Resum i descripció del protocol

Unitat de cures intensives de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona.

A tots els pacients ingressats a la Unitat de Cures Intensives de l'hospital Dr. Josep Trueta de Girona, en el moment del seu ingrés se'ls hi determina la glucèmia plasmàtica (mitjançant una punció en el moll del dit i se'n extreu una mostra de sang capil·lar) a través del glucòmetre convencional i mitjançant reaccions d'oxidació enzimàtica (Glucocard Gmeter®, A. Menarini).

L'objectiu de la mostra, pretén que a la Unitat de Cures Intensives es mantinguin els nivells de glucèmia basal entre 100 i 140 mg/dL. En tots aquells pacients que reben nutrició enteral, parenteral, mixta o bé una aportació de glucosa per mitjà d'infusions de sèrum glucosats al 5% (150 i 200 g/glucosa/dia), se'ls hi determinarà la glucèmia en el moment d'ingrés.

Si el valor de la glucèmia capil·lar inicial és superior a 150 mg/dL, s'inicia la perfusió d'insulina ràpida endovenosa continua (50 UI d'insulina ràpida Actrapid® en 50 mL de sèrum fisiològic al 0,9%) utilitzant el següent algorisme:

Glucèmia	Perfusió d'insulina
150-170 mg/dL	4UI d'insulina Actrapid®/ev/h
170-190 mg/dL	5UI d'insulina Actrapid®/ev/h
190-210 mg/dL	6UI d'insulina Actrapid®/ev/h
210-230 mg/dL	7UI d'insulina Actrapid®/ev/h
230-250 mg/dL	8UI d'insulina Actrapid®/ev/h
250-270 mg/dL	9UI d'insulina Actrapid®/ev/h
270-300 mg/dL	10UI d'insulina Actrapid®/ev/h
>300 mg/dL	11UI d'insulina Actrapid®/ev/h

Taula 10: Perfusió d'insulina endovenosa contínua I.

Una vegada iniciada la teràpia d'insulina endovenosa de perfusió contínua, es procedeix a la determinació de la glucosa capil·lar cada mitja hora des de l'inici del tractament.

Si la glucèmia és menor a 140 mg/dL, es considerarà que hi ha una bona resposta a la hiperglucèmia per part de la teràpia d'insulina i per tant es passarà a fer lectures cada hora.

Si durant dues mostres més la insulina encara es troba per sota de < 140 mg/dL, es procedirà a la determinació de la glucosa cada 2 hores ja que es considera que s'està portant un bon control de la hiperglucèmia, es deixarà la mateixa dosi d'insulina durant aquestes dues hores.

Si dues determinacions de la glucèmia capil·lar cada dues hores resulten estar per sota de 140 mg/dL, s'interpreta que s'ha realitzat un molt bon control de la hiperglucèmia i es procedirà a la determinació de la glucèmia capil·lar cada 3 hores deixant la perfusió d'insulina a la mateixa dosi durant aquestes tres hores.

Si en una de les mostres el valor de la glucèmia capil·lar es major a 150 mg/dL, es restableixen les determinacions de glucèmia capil·lar horàries.

Si en una de les mostres el valor de la glucèmia capil·lar es major a 200 g/dL, es restableixen les determinacions de glucèmia capil·lar cada mitja hora fins que els valors siguin inferiors als 140 mg/dL. La relació de glucèmia capil·lar i la dosi d'insulina endovenosa, es registra a la Taula 11.

Glucèmia	Perfusió d'insulina
100-120mg/dL	1UI d'insulina Actrapid®/ev/h
120-140 mg/dL	2UI d'insulina Actrapid®/ev/h
140-160 mg/dL	3UI d'insulina Actrapid®/ev/h
160-180 mg/dL	4UI d'insulina Actrapid®/ev/h
180-200 mg/dL	5UI d'insulina Actrapid®/ev/h
200-220 mg/dL	6UI d'insulina Actrapid®/ev/h
220-240 mg/dL	7UI d'insulina Actrapid®/ev/h
240-260 mg/dL	8UI d'insulina Actrapid®/ev/h
260-280 mg/dL	9UI d'insulina Actrapid®/ev/h
280-300 mg/dL	10UI d'insulina Actrapid®/ev/h
>300mg/dL	11UI d'insulina Actrapid®/ev/h

Taula 11: Perfusió d'insulina endovenosa contínua II.

Si la glucèmia és menor a 100 mg/dL es suspèn el subministra d'insulina durant una hora i es determina la glucèmia capil·lar cada mitja hora durant la parada de la insulinoteràpia.

Es reinicia la insulinoteràpia endovenosa si la glucèmia capil·lar torna a presentar valors superiors als 120 mg/dL.

Si durant la parada del subministra d'insulina es registren glucèmies capil·lars inferiors a 60 mg/dL, es procedeix a l'administració de sèrum endovenós glucosat al 33%.

Si la glucèmia capil·lar és inferior als 150 mg/dL en el moment de l'entrada del pacient a la Unitat de Cures Intensives, s'instaura el procediment d'insulina ràpida Actrapid® subcutània cada 6 hores i les glucèmies es determinen de la mateixa manera, cada 6 hores.

Si en qualsevol dels moments un pacient esta rebent una insulinoteràpia subcutània i presenta una glucèmia capil·lar superior als 160 mg/dL s'iniciarà la insulinoteràpia endovenosa amb perfusió contínua, detallat anteriorment en aquest protocol.

La pauta d'insulina pe a pacients que necessiten la insulinoteràpia subcutània, segueix la relació expressada a la taula següent:

Glucèmia	Perfusió de insulina
100-120mg/dL	2UI d'insulina Actrapid®/6h/sc
120-140 mg/dL	4UI d'insulina Actrapid®/6h/sc
140-160 mg/dL	6UI d'insulina Actrapid®/6h/sc

Taula 12: Insulinoteràpia subcutània.

Implementació del protocol al Matlab

El protocol que ha quedat resumit anteriorment mostra tres possibilitats d'estabilització de la glucèmia del pacient en funció de la tipologia d'insulina a subministrar. És per això que en el cas del nostre pacient virtual, tant sols s'utilitzarà una part del protocol.

En primer lloc i com a procediment habitual de les diferents simulacions, el pacient ha d'estar inicialitzat amb un fitxer '*.m' on han de constar-hi totes les constants ben definides. A continuació i com es mostra a la Figura 21, s'ha de relacionar el sistema que pertany al pacient virtual, amb el propi del protocol (com ja s'ha fet abans amb l'anterior protocol).

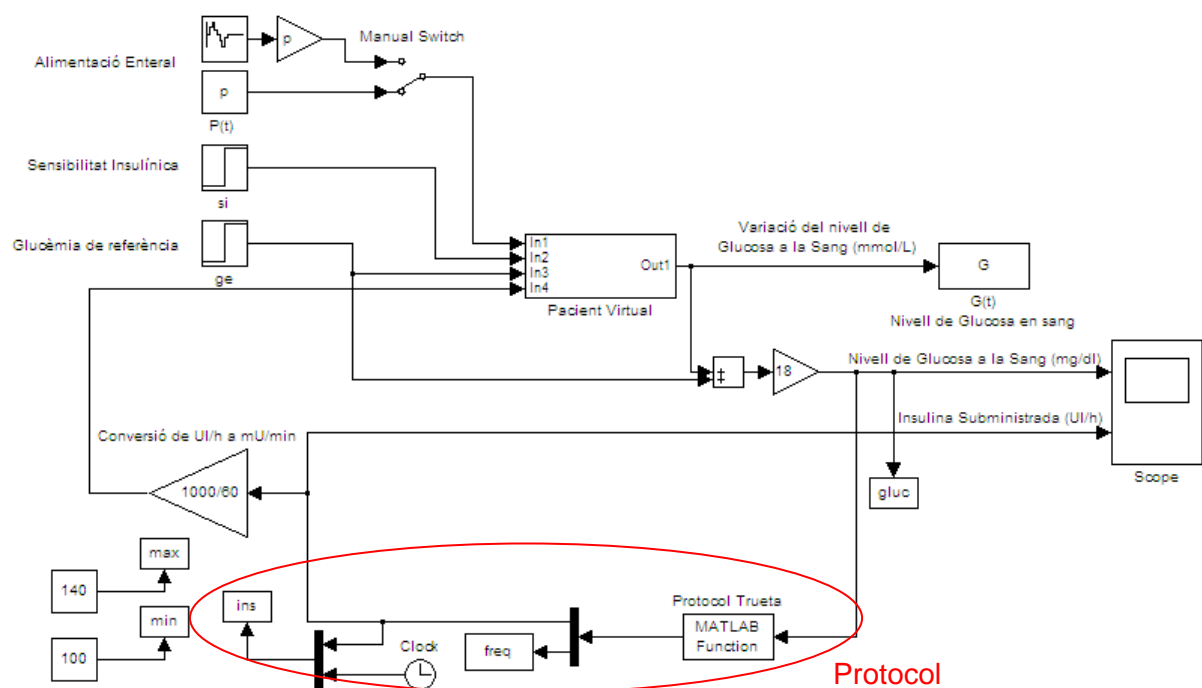


Figura 21: Esquema Simulink de la implementació del protocol. Protocol Trueta.

Si es vol tenir accés a els documents on s'ha implementat tant el protocol com el document d'inicialització de simulació, cal adreçar-se a l'Annex, on es trobarà de forma detallada tota aquesta informació.

Simulació i resultat obtingut

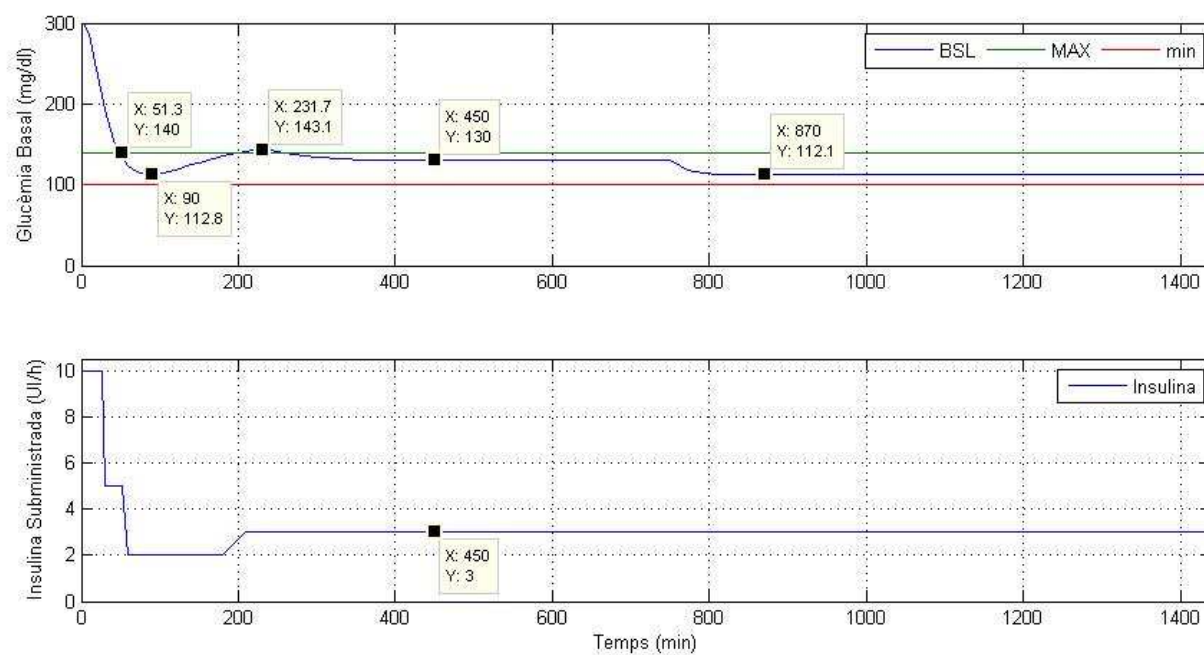


Figura 22: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr Josep Trueta.

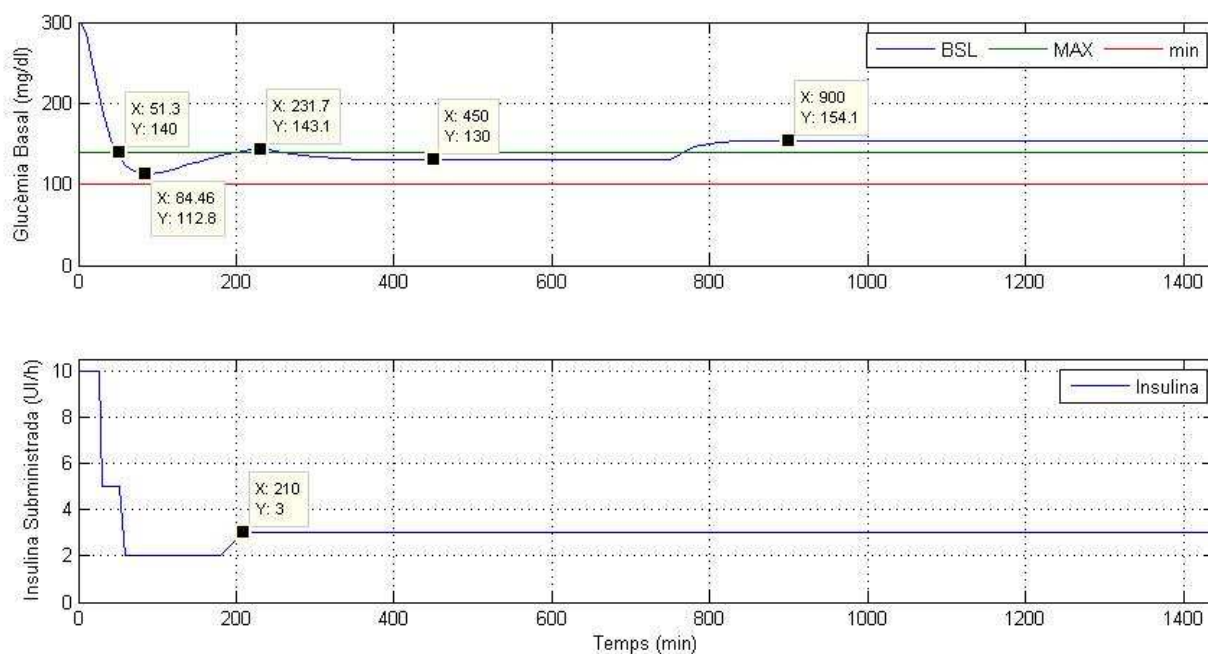


Figura 23: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

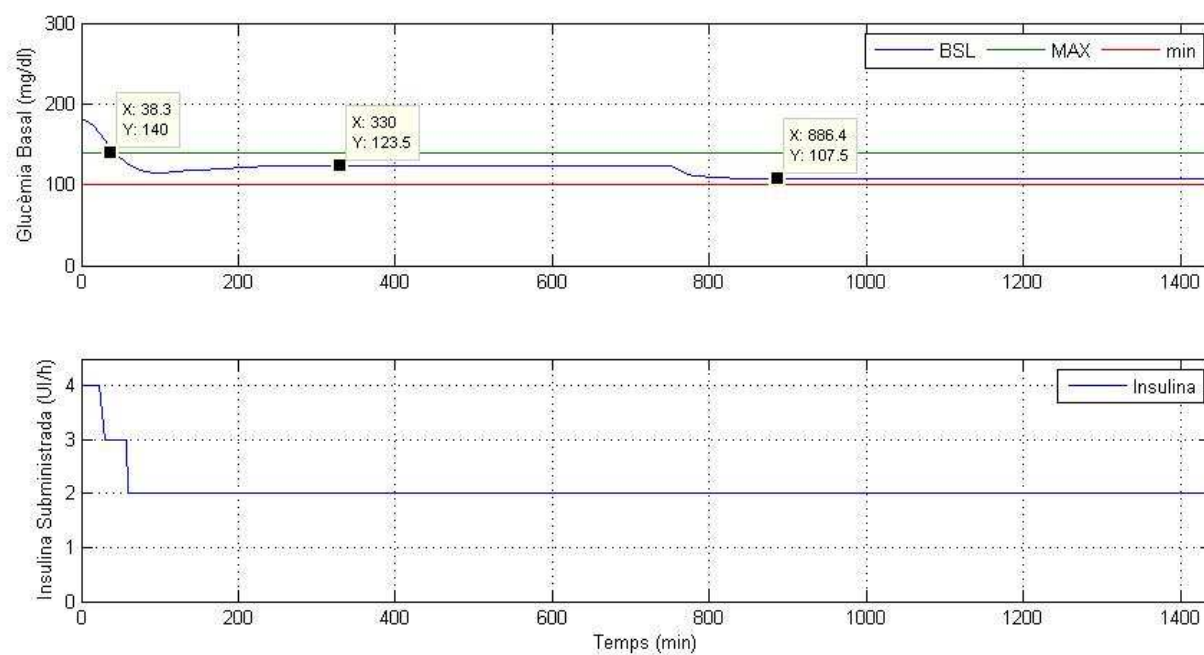


Figura 24: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

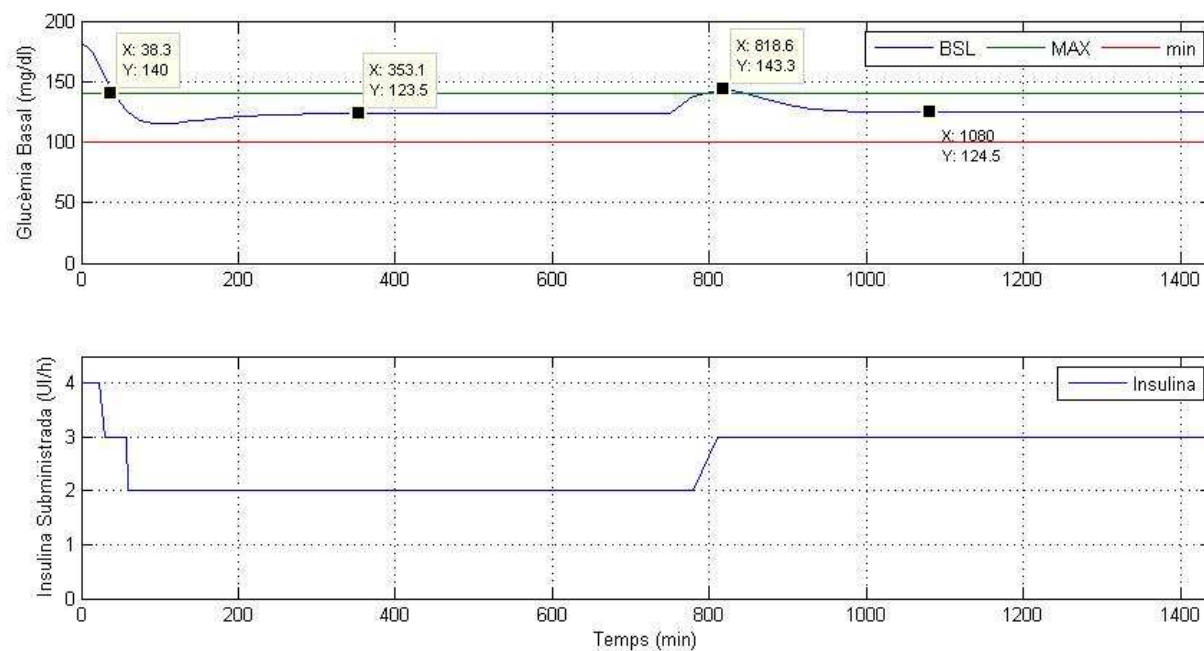


Figura 25: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

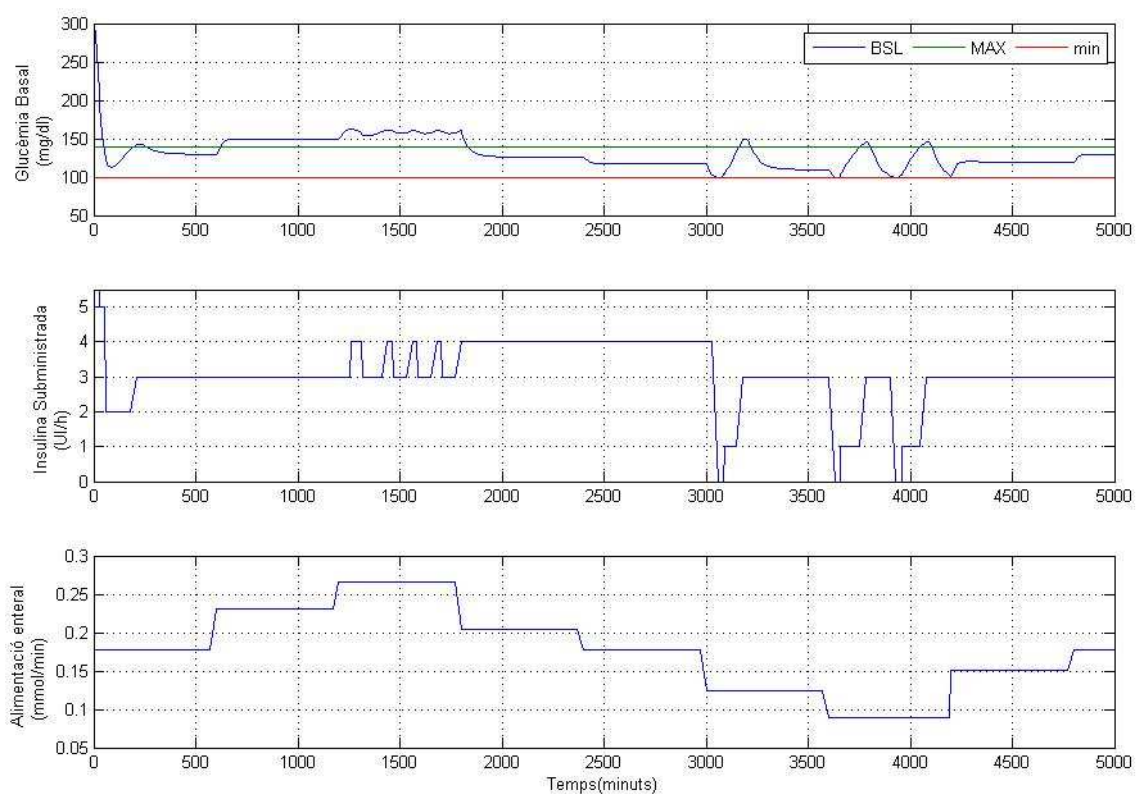


Figura 26: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

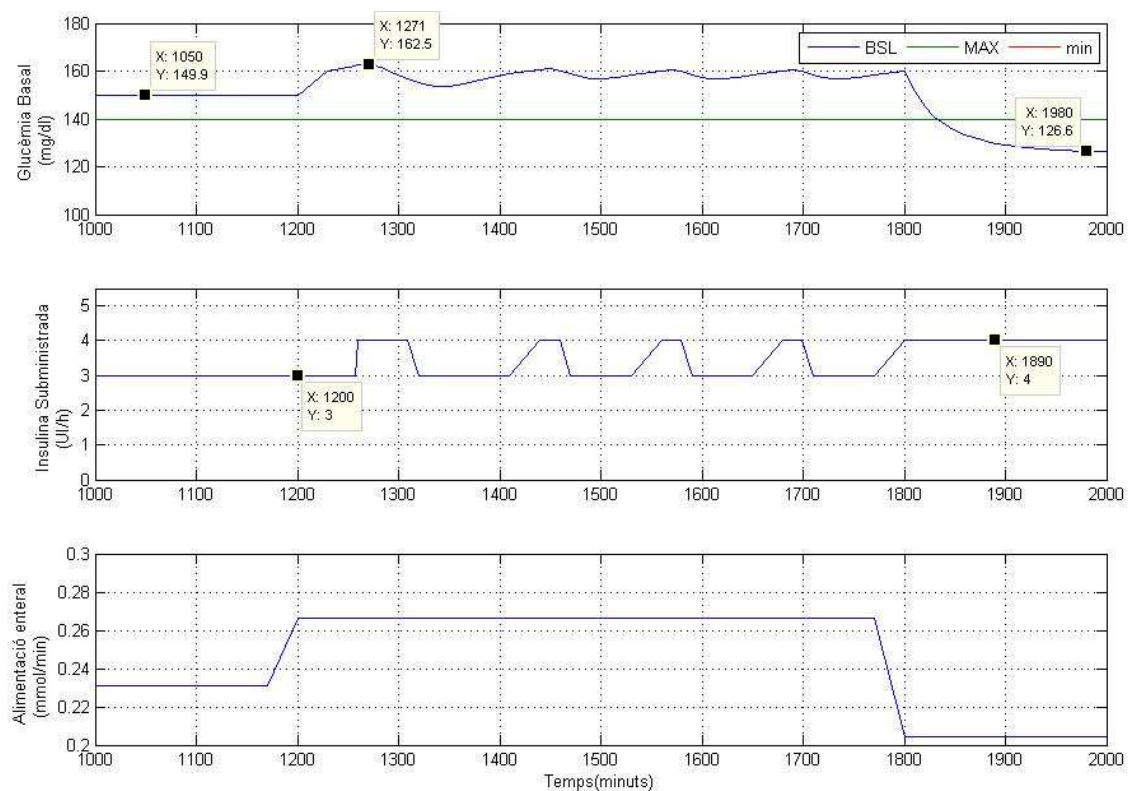


Figura 27: Detall d'un estat oscil·latori fora de rang durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

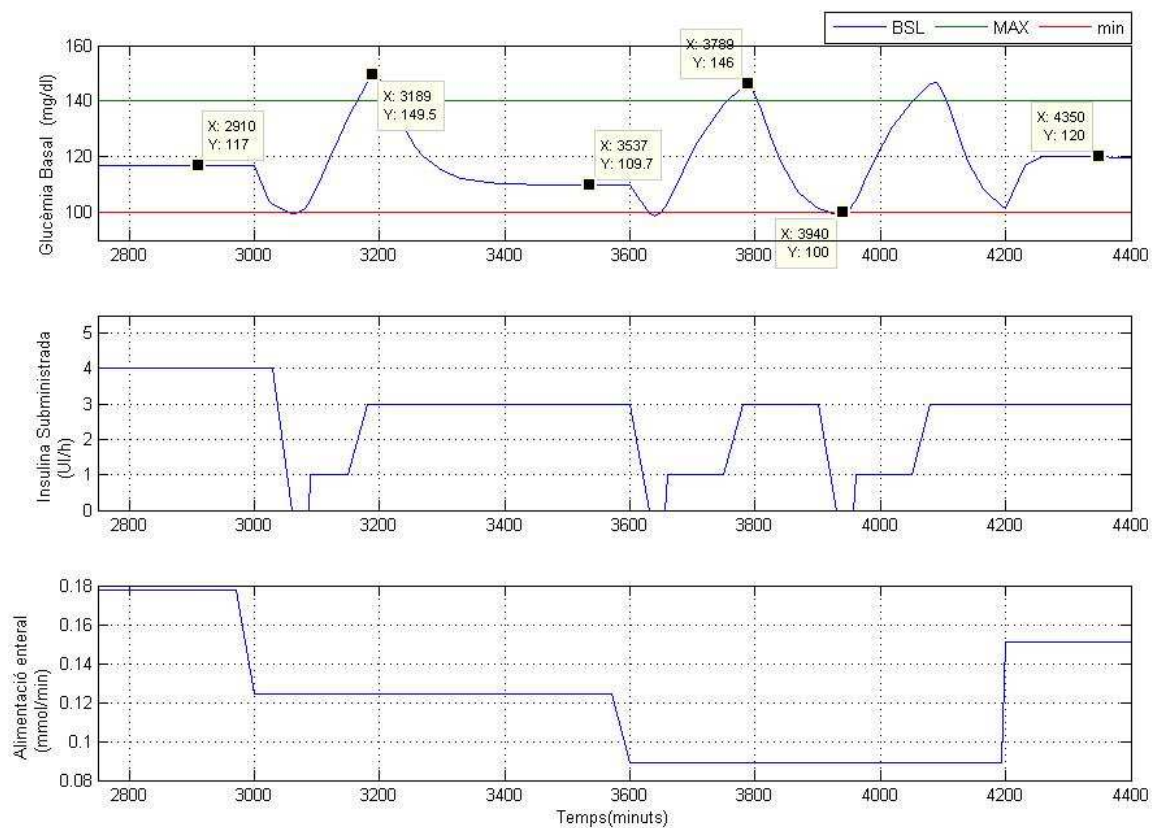


Figura 28: Detall d'un estat oscil·latori durant l'assaig de l'escenari 5. Protocol utilitzat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

Anàlisi dels resultats i conclusions

Revisant els resultats obtinguts de les simulacions en el qual es sotmet el pacient a els diferents escenari, se'n extreuen diferents conclusions a primer cop d'ull.

En primer lloc, que el protocol actua bruscament sobre el pacient, infusionant grans quantitats d'insulina quan els nivells de glucosa són elevats. Així succeeix en les simulacions dels escenaris 1 i 2 (Figures 22 i 23), en les que degut a una dosi d'insulina molt elevada, es provoca un descens molt accentuat de la glucosa basal. Amb tant sols 50 minuts es sobrepassa la franja dels 140 mg/dl. Gràcies a que el mostreig inicial del protocol és de 30 minuts, el sistema pot reconduir la situació estabilitzant la glucosa basal a 130 mg/dl en 450 minuts. Tot i aquesta eficàcia del protocol es provoca un subpic contraproduent per a la salut del pacient (estat de possible hipoglucèmia explicada anteriorment). Aquest arriba a assolir els 113 mg/dl. Aquest fenomen també succeeix durant els assajos dels escenaris 3 i 4 (Figures 24 i 25), tot i el pacient entrar a la unitat de cures intensives amb una glucèmia basal inferior, essent aquest subpic de menors dimensions repercutint en menors conseqüències.

En segon lloc, s'observa que el protocol tant sols actua en els casos de que la senyal de glucosa basal surt del rang establert com a objectiu. Gràcies a la variació de l'estat del pacient en els assajos es donen diferents situacions que mostren la simplicitat d'aquest protocol. Durant l'assaig de l'escenari 1 i 3 (Figura 22 i 24), els efectes de salut del pacient no representen modificacions en la dosi d'insulina ja que el nivell de glucosa basal queda en tot moment compresa dins de l'objectiu del protocol. Per altra banda però, en l'escenari 4, degut a l'empitjorament del pacient el nivell de glucosa surt de la franja objectiu, i el protocol actua augmentat la dosi d'insulina en 1 UI/h, estabilitzant a continuació el nivell de glucèmia als 124,5 mg/dl. Per últim durant l'assaig de l'escenari 2 (Figura 23), es denota la inflexibilitat del protocol, ja que s'estableix la senyal de glucosa fora del rang.

Amb aquest assaig es demostra que en l'actualitat el protocol emprat a la unitat de cures intensives de l'hospital universitari Dr. Josep Trueta de Girona necessita la col·laboració de metges per a augmentar l'eficiència del control de glucèmia en aquests pacients. El protocol en sí no considera empitjoraments de salut, o diferències entre pacients i en conseqüència de sensibilitats en front a la insulina subministrada.

Analitzant l'escenari 5 (Figura 26), es tornen a produir les actuacions comentades anteriorment pel que fa a l'actuació del protocol. A grans trets el protocol actua adequadament, reduint el nivell de glicèmia dins l'interval definit. Tot i els bons resultat en

ocasions es presenten situacions on la senyal de glucèmia queda durant 1000 minuts fora la regió objectiu, i també on la senyal presenta inestabilitats amb una amplitud de fins a 40 mg/dl.

Durant l'interval en el qual el nivell de glucosa es situa per sobre els 140 mg/dl, la senyal pren una ondulació degut a que la infusió d'insulina queda definida de forma alternant a mida que la BSL es per sobre o per sota de 160 mg/dl (definit en la taula citada en la descripció del protocol). Com es mostra en el detall de la figura 27, quan l'alimentació pren el màxim valor possible, el protocol no és capaç d'augmentar dosi d'insulina per tal de disminuir suficientment el nivell de glucosa basal. Per a poder realitzar el correcte ajustament, li és necessària l'ajuda de la reducció de l'alimentació enteral, ja que en el cas de no produir-se aquesta no s'hagués establert dintre la regió corresponent.

En la fase final de l'assaig, mentre l'alimentació enteral reduïa al mínim, es produeix una situació de descontrol glicèmic (Figura 28), ja que el pacient rep una alimentació inusualment reduïda que sumada a la dosi d'insulina subministrada, provoca variacions d'alta variació en molt poc temps. En diverses ocasions el pacient supera el límit inferior de glucèmia (100 mg/dl), fet que provoca la suspensió de la pauta d'insulina. Aquest conjunt d'accions provoquen un augment accentuat del nivell de glucèmia, que el protocol no té previst i per tant no pot controlar. La inestabilitat presenta una variabilitat entre 146 i 100 mg/dl, en qüestió de 200 minuts, fet que en una ambient real pot portar greus conseqüències. Així doncs una vegada més es mostra la necessitat de la col·laboració d'un equip mèdic per a controlar el nivell de glucèmies en situacions crítiques on el pacient presenta inestabilitats.

L'eficiència del protocol en base als objectius que aquest es proposa, és realment inferior ja que com es mostra a la següent taula, tant sols el 59% de les dades mostrejades es situen dintre la franja objectiu que pretén assolir el protocol (100-140 mg/dl)., Tot i això es pot veure, si s'extrapola a la regió d'acceptació dels altres dos protocols, s'obtenen resultats similars als anteriors (entorn al 92% dintre l'interval de 100-180 mg/dl).

Interval de Glucèmia	Protocol Trueta
100-120 mg/dl	33,6%
100-140 mg/dl	59%
100-160 mg/dl	87,7%

Taula 13: Percentatge de residència dins els rangs corresponents. Protocol Trueta. Escenari5.

Del protocol se'n extreuen principalment dues característiques a destacar. Primerament, el protocol actua adequadament davant situacions habituals en pacient crític. Realitzant un control agressiu en glucèmies elevades; i suavitzat i progressiu en zones inferiors. Segonament, i com a punt negatiu del protocol, es comprova que la utilització d'aquest protocol suposa una certa manipulació per part del servei mèdic de l'hospital i que per tant amb la implementació únicament del protocol no s'obtenen els resultats desitjats; alhora de provocar revisions de glucèmia cada 30 minuts(fins a 48 mesures al dia) en el cas en cas de tenir pacients especialment inestables. Repercutint així en una alta càrrega d'infermeria.

5.1 SISTEMA DE CONTROL EN LLAÇ TANCAT

Amb la creació d'aquest sistema de control es pretén introduir la idea de control continu de glucosa. Mitjançant la utilització d'un sistema de control en llaç tancat habitualment utilitzat en processos industrials com pot ser un PID (Proporcional Integral Derivatiu). Amb aquest es pretén fer un pas més enllà i deixar de banda els protocols bàsics o utilitzats habitualment, per tal de poder comprovar el funcionament d'un control de glucèmia mitjançant un rol de control completament diferent. La finalitat bàsic serà la de comparar-ne els resultats amb els anteriors protocols.

Així doncs, el que anteriorment era implementat com a protocol, en aquest moment serà un sistema de control. Amb aquesta idea, serà possible la utilització de CGMS, utilitzant un temps de mostreig entre 1 i 5 minuts. Implementant el sistema i simulant el pacient virtual amb les diferents situacions, es podran extreure les conclusions corresponents pel que fa a una possible o no millora, del control de glucèmia en aquesta tipologia de pacients.

5.1 Implementació del PID al Matlab

Per a la realització d'aquest sistema de control en llaç tancat és necessari tenir clares les equacions de les diferents parts del control (Proporcional Integral Derivatiu), les quals queden corresponentment definides per les equacions que es mostren a continuació:

$$\begin{array}{ll} \text{Proporcional} & P = k_p \cdot e(t) \\ \text{Integrador} & I = k_i \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau \\ \text{Derivatiu} & D = k_d \cdot \frac{\partial e}{\partial t} \end{array}$$

No obstant, per a la implementació pràctica al Matlab s'ha utilitzat una nomenclatura en la qual apareixen tant k_p , T_i i T_d ; aquesta altra representació significa alhora una major simplicitat de sintonització.

$$u(t) = k_p \left(1 + \frac{1}{s \cdot T_i} + s \cdot T_d \right) \cdot e(t)$$

A la Figura 5.1.1a es pot veure representada dita equació. Per a el bon funcionament cal fixar un valor de referència per tal de que el control s'ajusti a aquest, fent que l'error estacionari acabi essent zero. El sistema de control en llaç tancat, calcula la quantitat necessària d'insulina a subministrar, en funció del nivell de glucosa el qual mesura a la sortida de la planta(en el nostre cas el pacient virtual). Mitjançant la comparació entre el valor objectiu assignat com a referència, el control és capaç d'augmentar o disminuir la dosi per tal de regular la senyal.

La traducció en diagrama de caixes, per tal de que el programari compregui les instruccions donades, és la que es mostra a la següent figura.

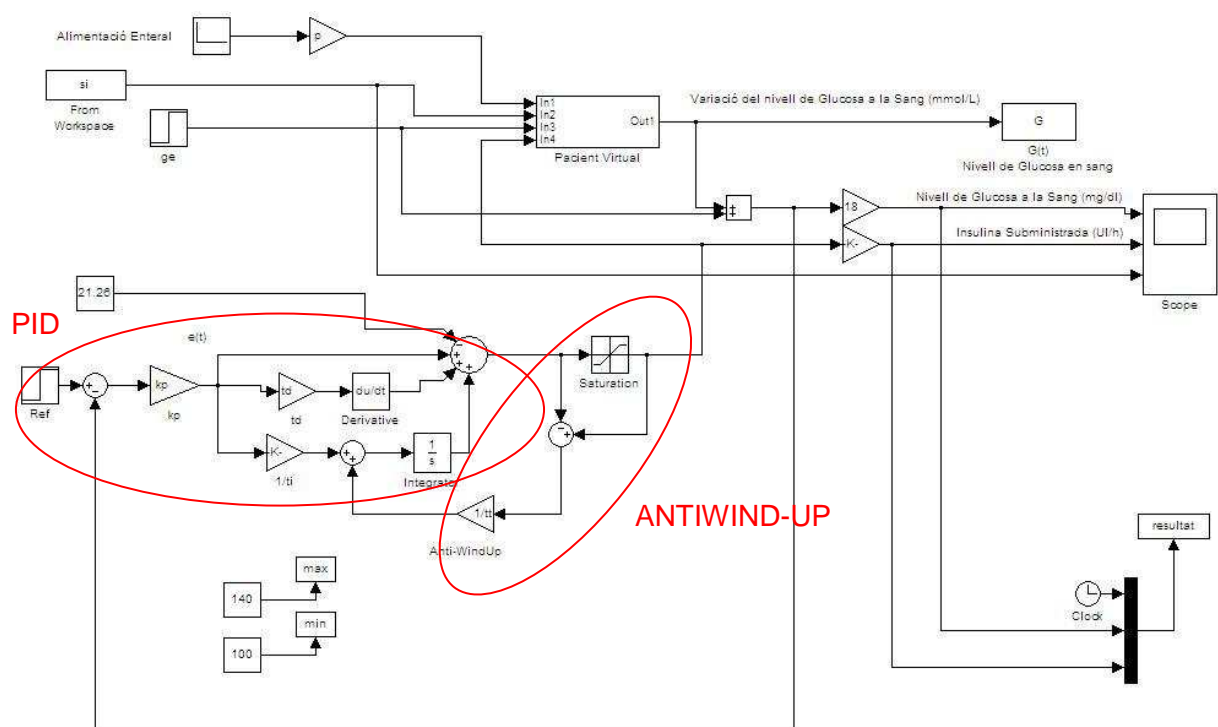


Figura 29: Esquema Simulink de la implementació del sistema de control en llaç tancat, PID.

Sistema antiwind-up

El sistema de control en llaç tancat presenta unes limitacions pel que fa a el subministrament d'insulina, ja que el màxim a subministrar és de 15UI/h. Per aquest fet, si durant el transcurs dels assajos es presenta una saturació del nostre sistema, provocant errors deguts a grans canvis de consigna o bé per grans pertorbacions, és necessària la creació d'aquest sistema antiwind-up. Amb l'ajuda d'aquest s'aconseguirà reduir l'error de l'integrador una vegada es tingui el sistema saturat, corregint així la corresponent dosi d'insulina.

Per a poder implementar-lo es realitza tal i com es mostra a la Figura 29. Mitjançant la realimentació de la diferència entre l'entrada i la sortida del saturador es pot veure l'error que aquest comet, i per tant es pot corregit juntament amb l'integardor.

5.2 Sintonització del PID

En primer lloc, s'ha de prosseguir amb la sintonització del PID. En aquesta fase s'ha d'identificar el valor que prenen cadascun dels paràmetres del control. Existeixen moltes formes per a l'obtenció dels valors de k_p , T_i i T_d , tant de forma empírica com analítica. Tant és així que per a fer-ho s'utilitzarà la forma clàssica de Ziegler-Nichols.

Aquest mètode està basat en la resposta de freqüència. Per fer-ho es realitza un control proporcional a la planta, augmentant-ne el guany fins a obtenir una resposta del sistema en forma d'oscil·lació no amortiguada. A partir d'aquest moment es pot mesurar el guany crític(k_c) i el període crític(T_c) de les oscil·lacions. Amb aquests paràmetres i entrant a la taula següent, es pot acabar d'ajustar el PID en qüestió.

Tipus de control	k_p	T_i	T_d
P	$0,5 k_c$	-	-
PI	$0,45 k_c$	$0,833 T_c$	-
PID	$0,6 k_c$	$0,5 T_c$	$0,125 T_c$

Taula 14: Paràmetres de sintonització de Ziegler-Nichols

Mitjançant el procediment mostrat a la Taula 14, es realitzarà el corresponent ajust del PID. Així doncs en primer lloc s'ha d'augmentar la k_p , fins que el sistema oscil·li sense presentar esmorteïment, per tal d'obtenir k_c i T_c .

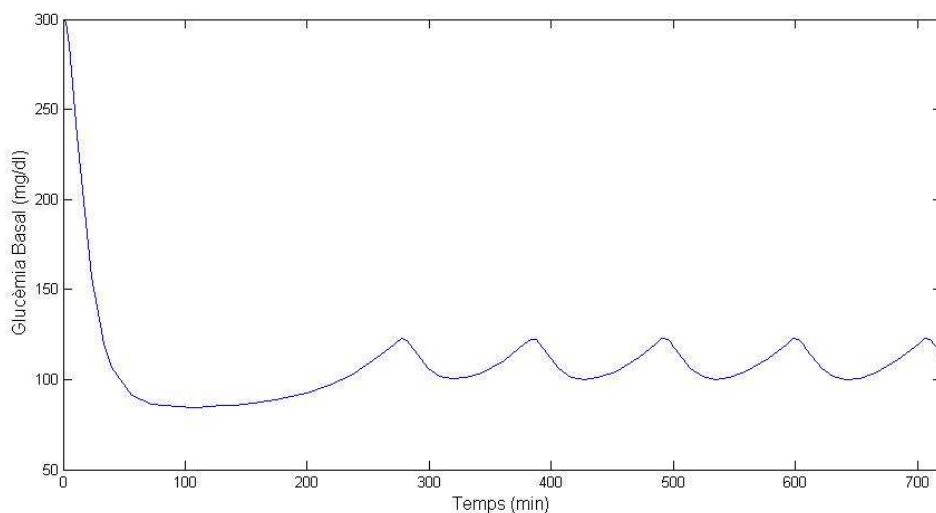


Figura 30: Estat oscil·latori del sistema. Sintonització PID.

Gràcies a la Figura 30 es pot veure que la senyal amb una k_p fixada en -5000, el sistema ja comença a oscil·lar de forma periòdica i no esmorteïda, és per això que ja es pot buscar el valor del període crític (T_c).

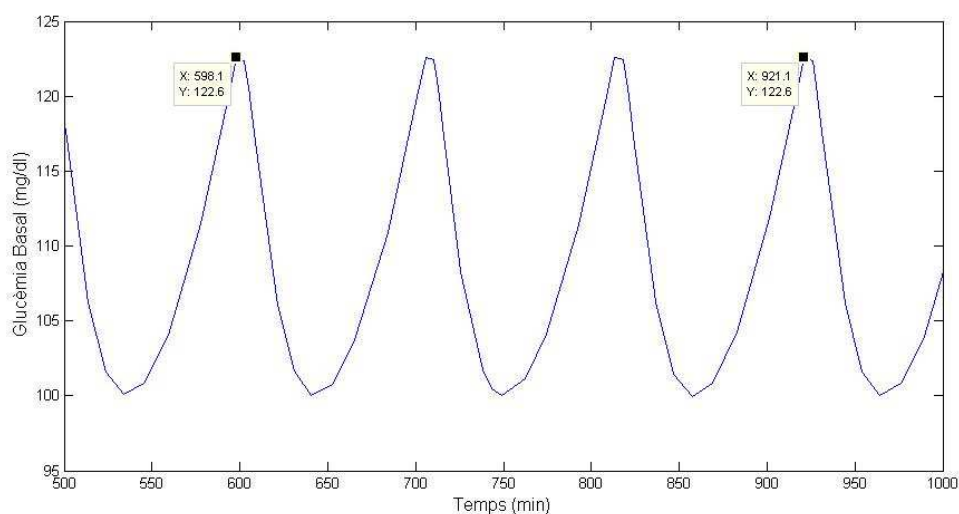


Figura 31: Obtenció del període crític. Sintonització PID.

Amb les imatges anteriors (Figures 30 i 31) ja es poden fixar els paràmetres k_c i T_c . Així doncs $k_c = -5000$, el valor del període crític ($T_c = \frac{921.1 - 598.1}{3} = 107.7 \text{ min}$) és de 100min. Amb aquestes dades i entrant a la taula, es poden deduir els diferents paràmetres del PID:

$$k_p = 0,6k_c = -3000$$

$$T_i = 0,5T_c = 0,5 \cdot 100 = 50$$

$$T_d = 0,125T_c = 0,125 \cdot 100 = 12.5$$

El paràmetre k_p , ha de ser fixat en un valor molt petit per tal de no inestabilitzar el sistema. Després de realitzar les corresponents proves de sintonització s'arriba a la conclusió de que els paràmetres de sintonització del PID, que més s'ajusten a les necessitats, son els següents:

$$k_p = -4$$

$$T_i = 50$$

$$T_d = 12.5$$

A la Figura 32 que es mostra a continuació es mostra el correcte funcionament del control per al pacient virtual dissenyat per provar els diferents escenaris. Es pot veure que mitjançant el sistema de control enllaç tancat la progressió d'ajustament "efectua acuradament amb variacions petites de la dosi d'insulina.

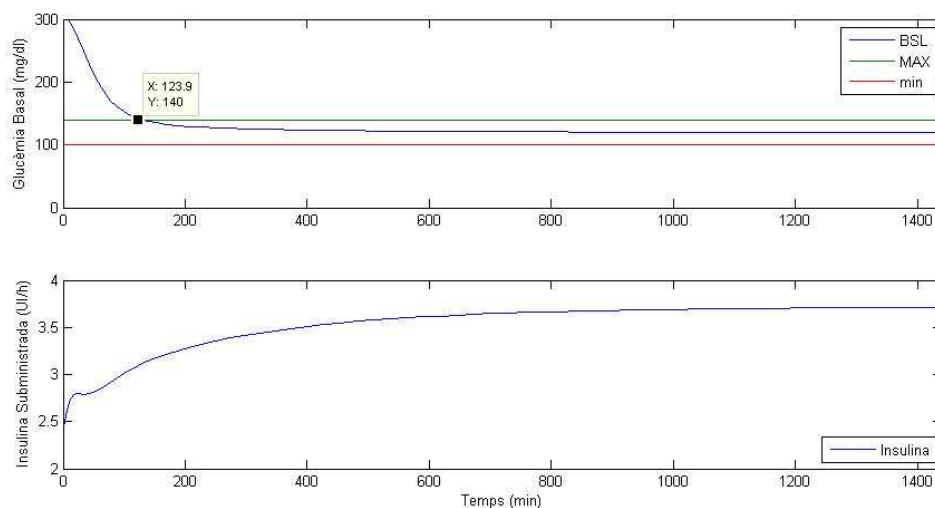


Figura 32: Comprobació de funcionament del PID. (Inicial)

Per a la fixació dels paràmetres del PID, s'ha buscat que durant l'estabilització de la glucèmia basal no apareguin subpics, ja que en una situació real, els pacients podrien patir

hipoglucèmies inesperades. Degut al principi de seguretat, s'ha buscat la solució més suavitzada possible amb la major rapidesa d'estabilització. Com bé es pot observar, tant sols amb 2 hores, ja s'entra a la zona d'estabilitat, sense presentar cap subpic; i durant les següents 8 hores la glucèmia es va establint a 120 mg/dl, que és la consigna a assolir.

5.3 Estudi “in silico” i resultat obtingut

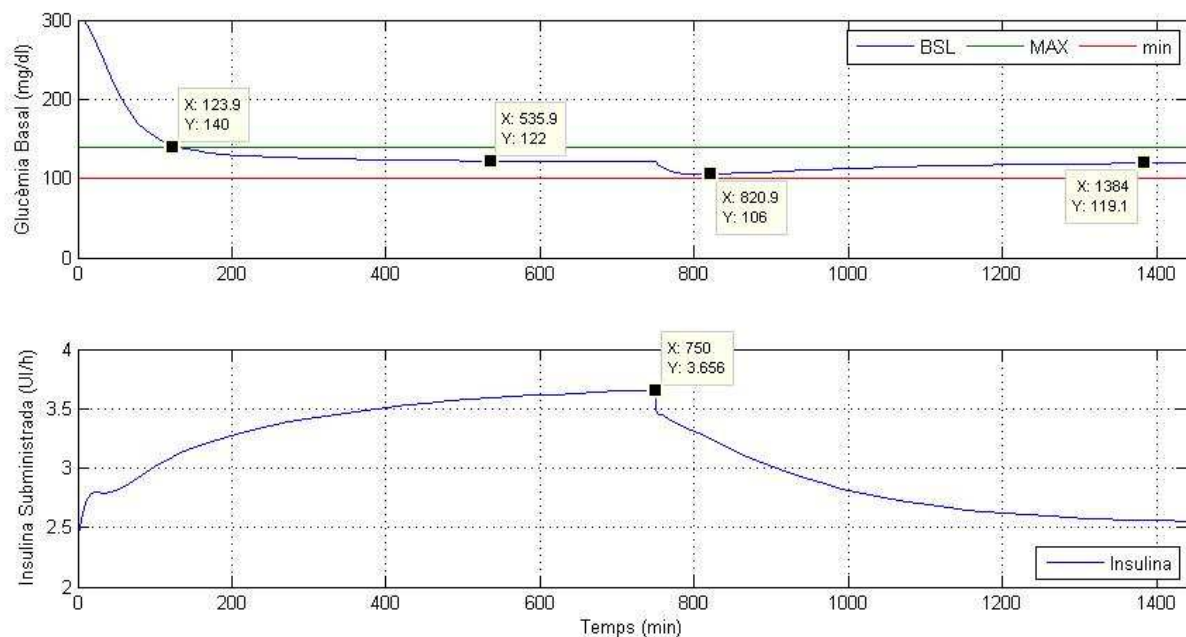


Figura 33: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 1. PID.

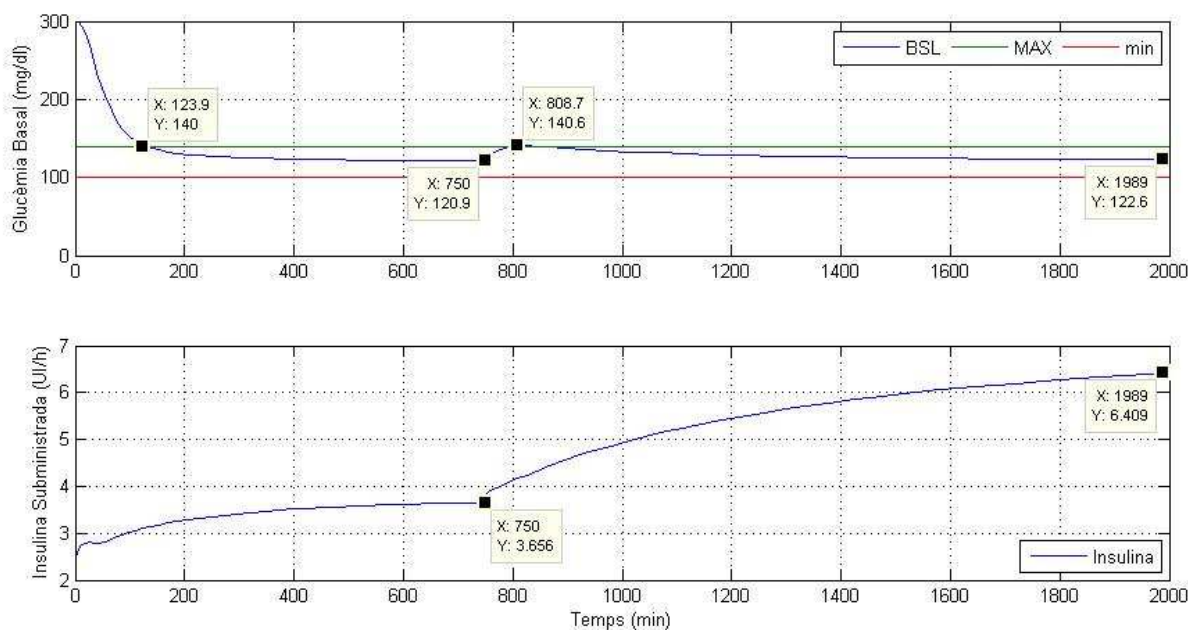


Figura 34: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 2. PID.

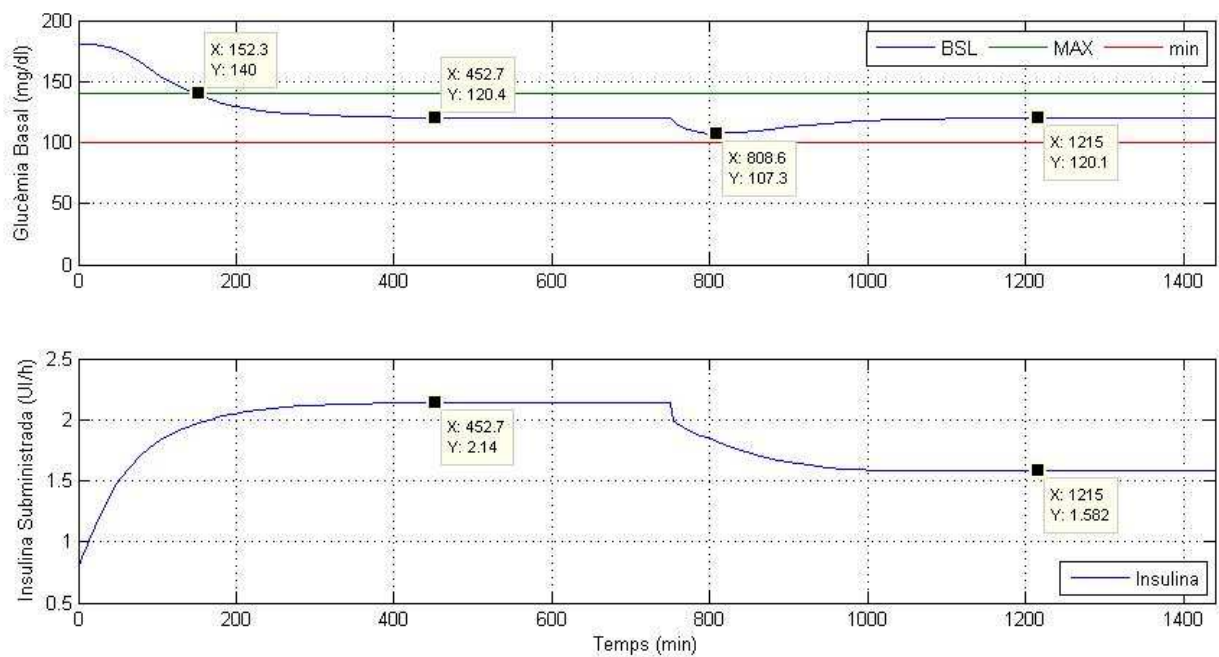


Figura 35: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 3. PID.

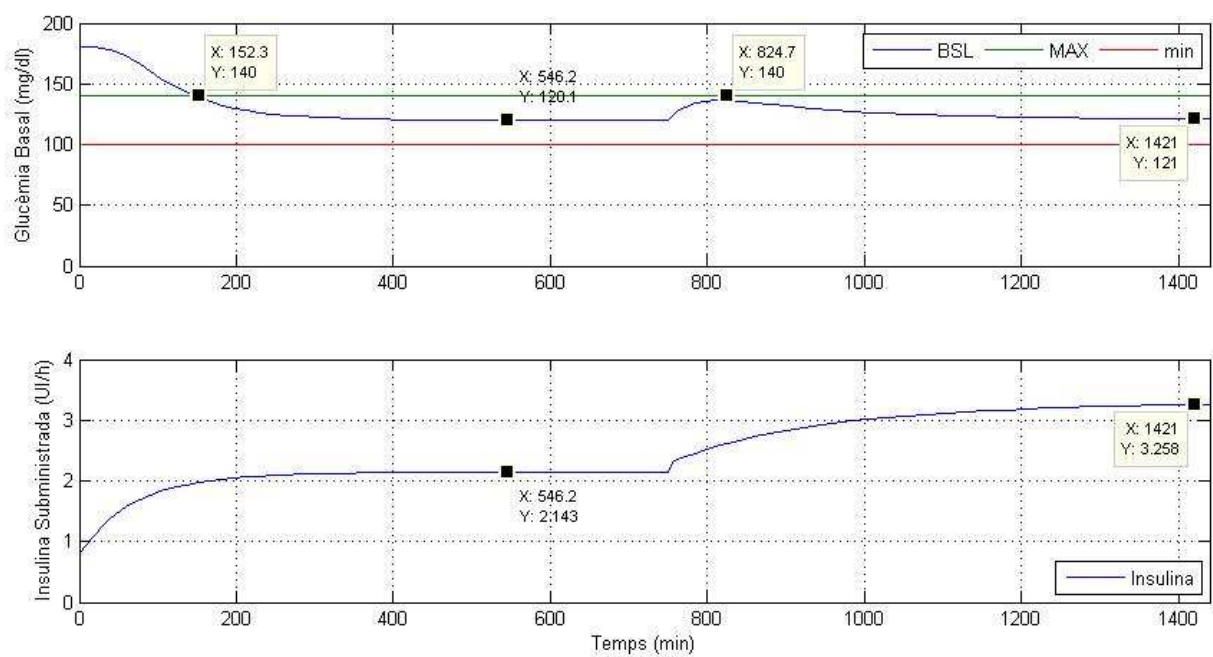


Figura 36: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 4. PID.

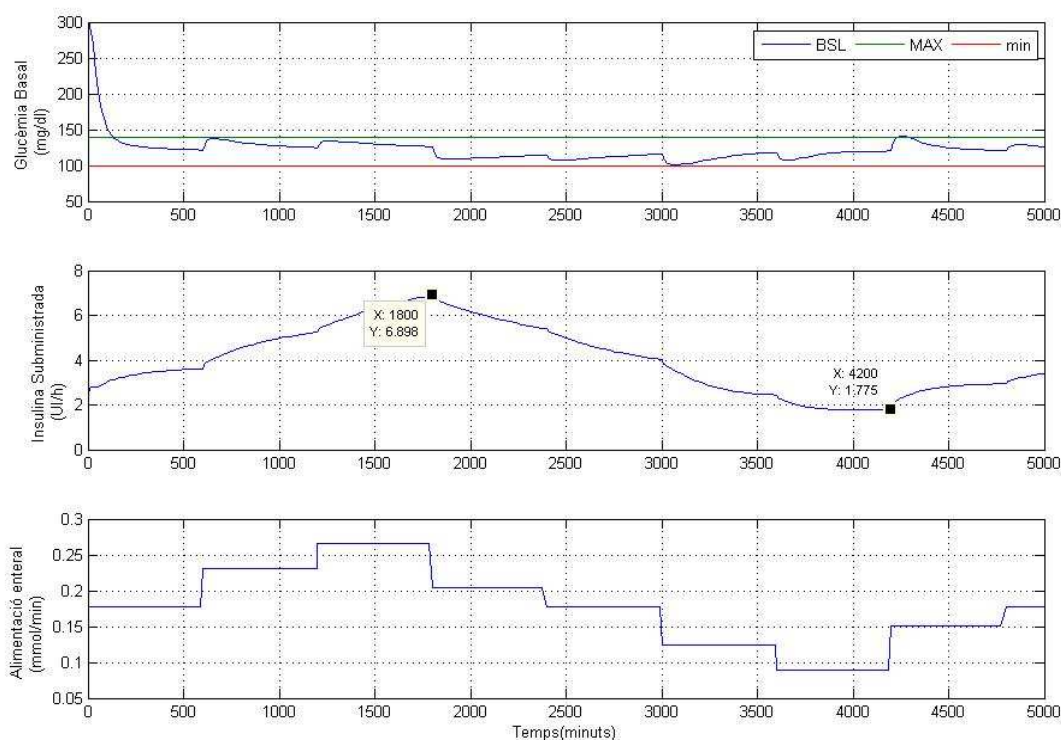


Figura 37: Evolució del pacient virtual sota les condicions de l'escenari 5. PID.

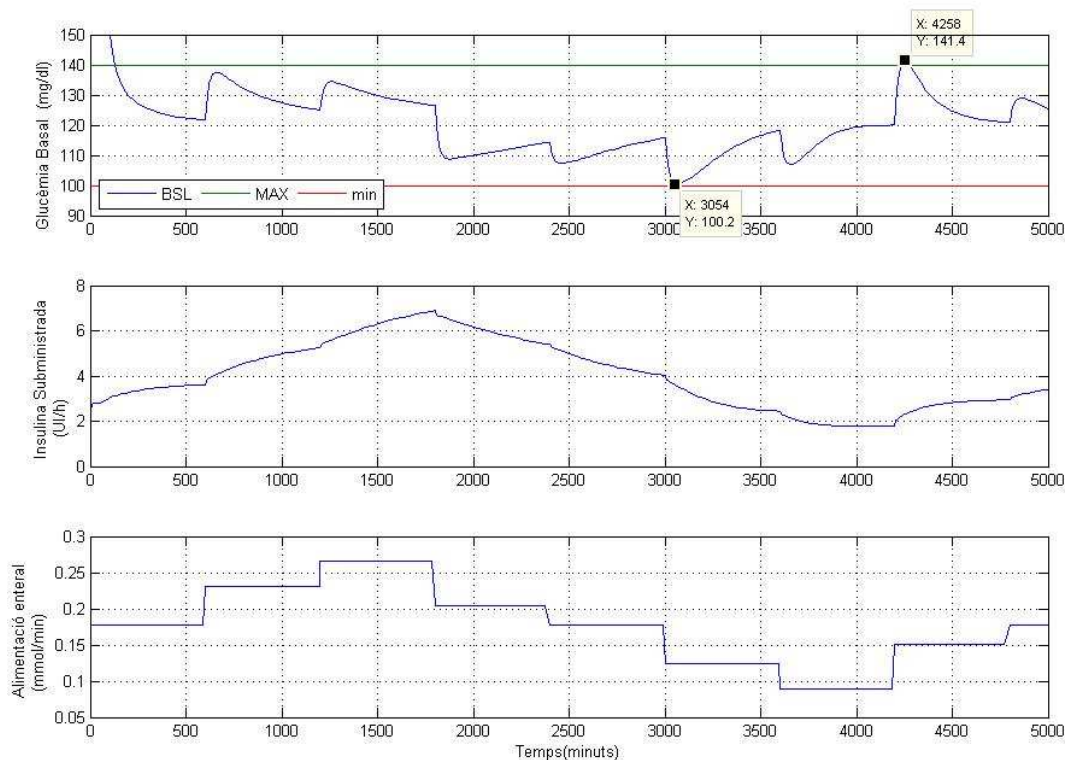


Figura 38: Detall de l'actuació del protocol durant l'assaig de l'escenari 5. PID.

5.4 Anàlisi dels resultats i conclusions

La implementació d'un sistema de control en llaç tancat, en l'àmbit sanitari ha donat més que bons resultats ja que amb un a franja de control més estreta que la resta de protocols anteriorment avaluats, s'han obtingut majors resultats. A continuació es prosseguirà a fer un repàs de les diferents accions del controlador.

El sistema de control PID s'ha caracteritzat al llarg de les simulacions per ser molt progressiu en els seus ajustaments tant de glucosa com d'insulina provocant la màxima estabilitat del pacient sense provocar riscos eventuais hipoglucèmia i hiperglucèmia. Això es deu a que la utilització del CGMS juntament a un mostreig de la glucosa basal cada minut, i l'ajuda d'una bomba d'infusió regulable d'insulina, ha permès variacions minúscules de la dosi d'insulina.

La primera estabilització que realitza el control una vegada entren pacients a la UCI, no presenten en cap cas elevades dosis d'insulina. Les situacions en les quals els pacients entren a la unitat de cures intensives amb glucèmies equivalents a 300 mg/dl (Figura 33 i 34), el control fa ús de 125 minuts per a establir dintre la franja objectiu el nivell de sucre a la sang. A continuació el control ajusta adequadament la infusió d'insulina fins assolir les 3,66 UI/h, i el nivell de glucèmia a 122 mg/dl. Alguna cosa semblant succeeix quan la glucèmia inicial és e 180 mg/dl (Figura 35 i 36) ja que son necessaris 150 minuts per a establir la glucèmia dins el rang predeterminat; l'estabilització de glucosa posterior es realitza amb una infusió de 2,14 UI/h a 120,4 mg/dl. Alhora de dissenyar el control es va tenir en compte el principi de prudència per tal d'anivellar el nivell de glucèmia evitant situacions crítiques d'hipoglucèmia (així com subpics). En els casos anteriors el temps estimat per a obtenir un nivell d'equilibri de la glucosa és aproximadament de 500 minuts.

Els diferents canvis de salut del pacient actuen de la mateixa manera en els diferents casos ja que en tot moment el sistema de control en llaç tancat pretén portar el nivell de glucèmia als 120 mg/dl. Mitjançant la variació de la sensibilitat d'insulina es pot veure com el control aconsegueix restablir la normalitat amb una mitjana de 800 minuts. En cap dels casos els nivells de glucèmia surten de la regió objectiu (fixada entre 100 i 140 mg/dl).

Com a assaig més complet és el que el produeix durant l'escenari 5 (Figura 37). En aquest moment es poden veure els bons resultats de control que ofereix aquest sistema ja que tot i la variabilitat de l'alimentació enteral el sistema és capaç d'ajustar correctament el nivell de glucèmia basal a la bora de 120 mg/dl, mitjançant petites variacions d'insulina. Una de les característiques que s'ha anat citant en tot moment és la suavitat en la que el protocol/

sistema de control actua. Amb una variabilitat de 120 ± 20 mg/dl pel que fa la glucosa i uns nivells de dosi d'insulina sempre compresos entre 6,89 i 1,77 UI/h, s'assoleixen els objectius fixats per a el sistema de control.

Com ja es podia preveure els resultats obtingut al llarg dels assajos d'aquest protocol han estat òptims. Tot i tenir el rang d'estabilització més estret dels anteriors protocols, aquest assolix uns grans resultats com figura a la Taula 15. El 88,6 % de les dades mostrejades en l'assaig de l'escenari 5, es troben compreses entre l'interval de 100-140 mg/dl.

Interval de Glucèmia	Control PID
100-120 mg/dl	42,3%
100-140 mg/dl	88,6%
100-160 mg/dl	91,4%

Taula 15: Percentatges de residència dins els rangs corresponents. Control PID. Escenari 5.

Una vegada analitzats els casos, es pot concloure que la utilització d'un sistema de control en llaç tancat habitualment industrial aplicat en l'àmbit sanitari funciona correctament complint amb les expectatives. El sistema emprat, fa necessària però la utilització de sistemes de monitorització continua, juntament amb bombes regulables per a la infusió d'insulina. D'aquesta manera s'aconsegueixen reduir les tasques d'infermeria ja que aquestes tant sols han de realitzar mesures de control per a calibrar la maquinaria, i corresponentment supervisar el correcte funcionament del sistema.

En els respectius assajos s'ha considerat una situació ideal en la que tant el CGMS com la bomba d'insulina actuen de forma instantània i exacta. En l'actualitat no és així. Els CGMS, com ja s'ha comentat anteriorment (Apartat 3.3), mesuren la glucosa intersticial i no la basal i per tant poden aparèixer variacions, entre la realitat i les situacions simulades. Així mateix pot succeir amb la bomba d'insulina ja que la modificació de la dosi sol portar un retard.

Per concloure, es pot afirmar el correcte funcionament del control de glicèmia a falta de simular-ho amb situacions més reals on es simulin també els defectes tant del CGMS com de la bomba d'insulina per tal de verificar-ne els resultats.

6 ESCENARI COMPARATIU

Molts estudis que es realitzen en l'actualitat estan estretament relacionats amb la cinètica de la insulina, en pacients crítics. Aquesta és important ja que està predeterminada per l'estat d'estrés en el que el pacient es troba sotmès, i alhora íntimament relacionada tant amb la quantitat d'insulina subministrar com amb la reacció que aquesta provocarà.

J. Geoffrey Chase et al. [41], realitza un estudi conjuntament amb el seu equip de recerca, que pretén estimar l'evolució de la sensibilitat insulínica de pacients crítics a la UCI. Després d'efectuar les proves corresponents a 17 pacients, se'n extreuen diferents distribucions, i que per tant queden representades en el corresponent article.

Aquest conjunt de dades que Chase i el seu equip varen extreure dels assajos, serviran per a poder contrastar els resultats que els protocols implementats donen, i veure si el PID dissenyat per al control de glucèmia utilitzant CGMS, és capaç de millorar els resultats dels protocols actuals.

6.1 Descripció dels escenaris comparatius

El contrast entre protocols es realitzarà mitjançant la implementació de dues distribucions de sensibilitat insulínica variant al llarg de diferents intervals de temps. En primer lloc, es simularà un assaig de 12 dies (Figura 39) en el qual el pacient es troba parcialment estabilitzat tot i que en ocasions, es produeixen variacions brusques de sensibilitat insulínica.

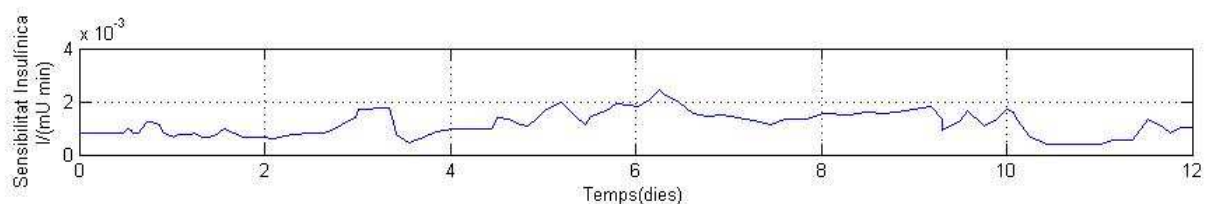


Figura 39: Variació de la sensibilitat insulínica. 12 dies de duració.

Per altra banda, s'avaluarà una situació de 6 dies que pretendrà situar els protocols en un cas extrem, realitzant variacions brusques de sensibilitat per tal de provocar reaccions ràpides i eficients (Figura 40).

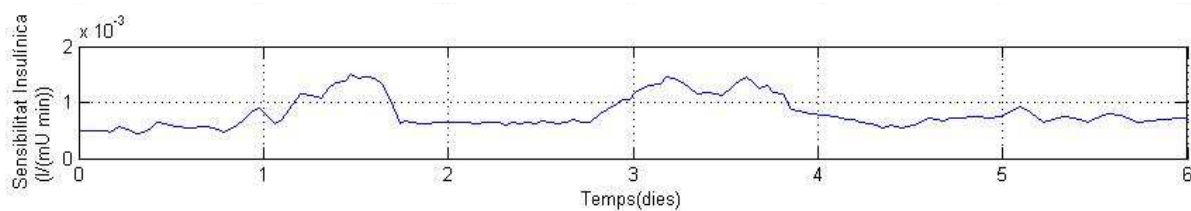


Figura 40: Variació de la sensibilitat insulínica. 6 dies de duració.

Els ordres de magnituds en totes dues situacions son molt similars ($1E-3$). Amb aquests dos escenaris s'intentarà recrear un ambient realista, on el pacient virtual presenti una evolució favorable (augment de la sensibilitat insulínica) o bé que empitjori (disminució de la sensibilitat insulínica). Donat que les dades de sensibilitat utilitzades en ambdós assajos, s'han extret d'estudis anteriors per altres grups de recerca; es podrà afirmar el caire real dels corresponents assajos.

6.2 Simulació i resultats de l'assaig de 12 dies

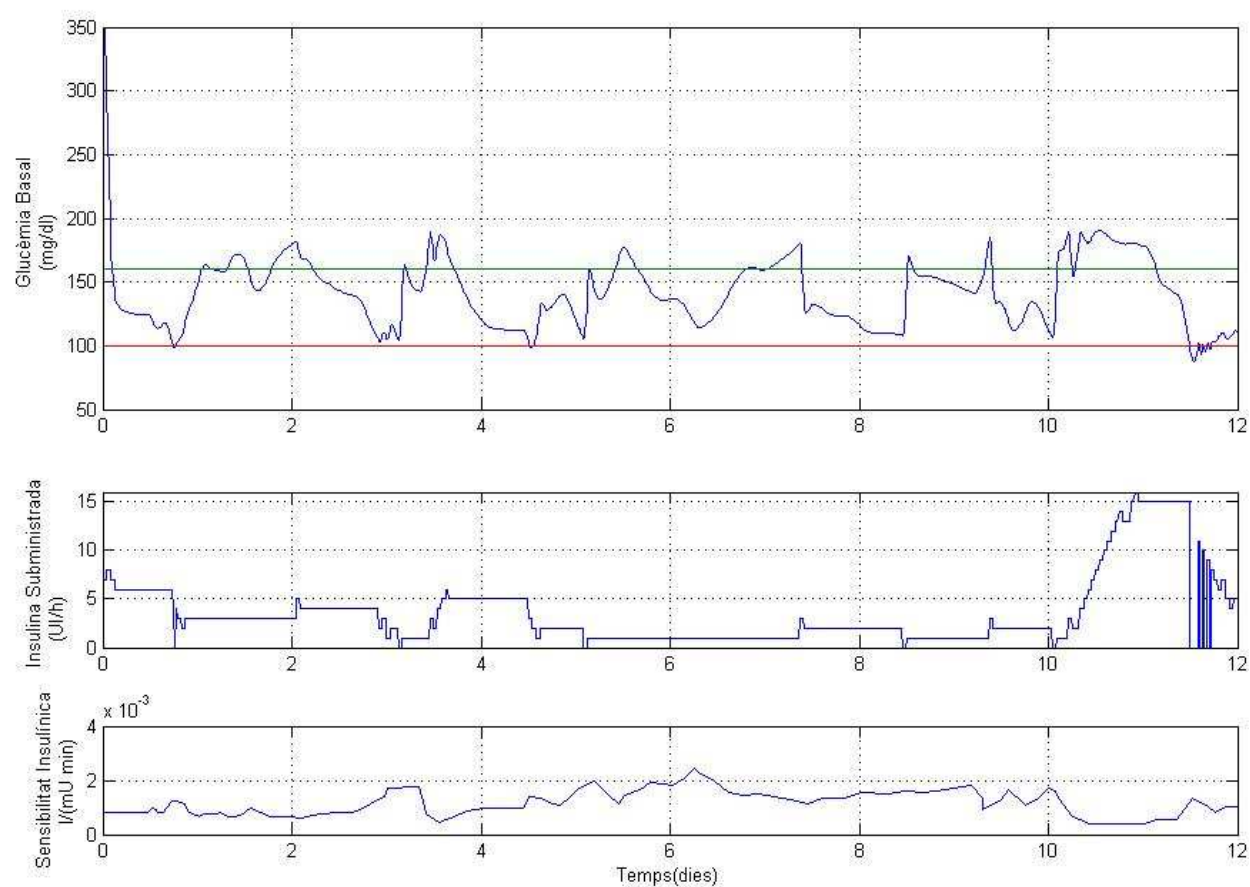


Figura 41: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al protocol de taula dinàmica.

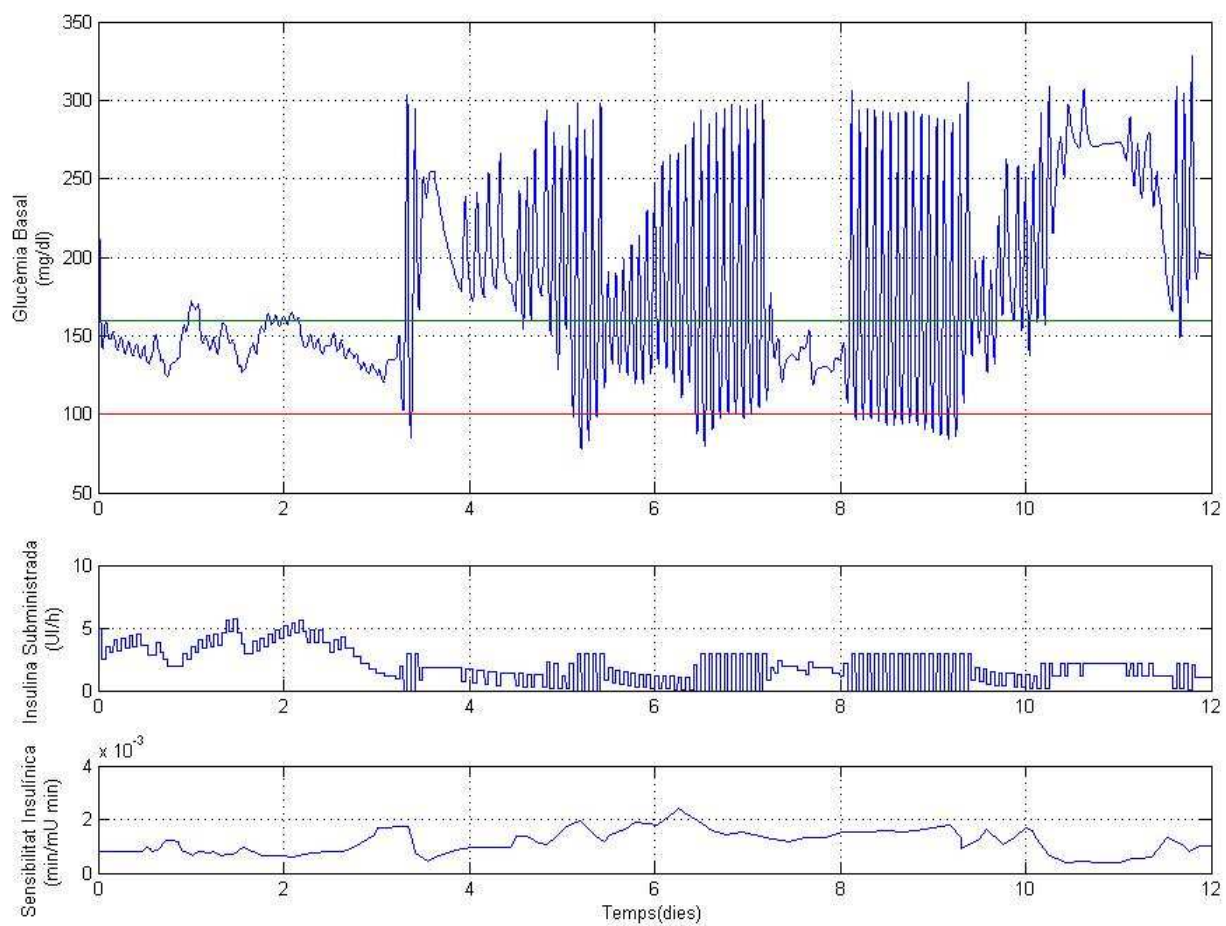


Figura 42: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al protocol del PID expert.

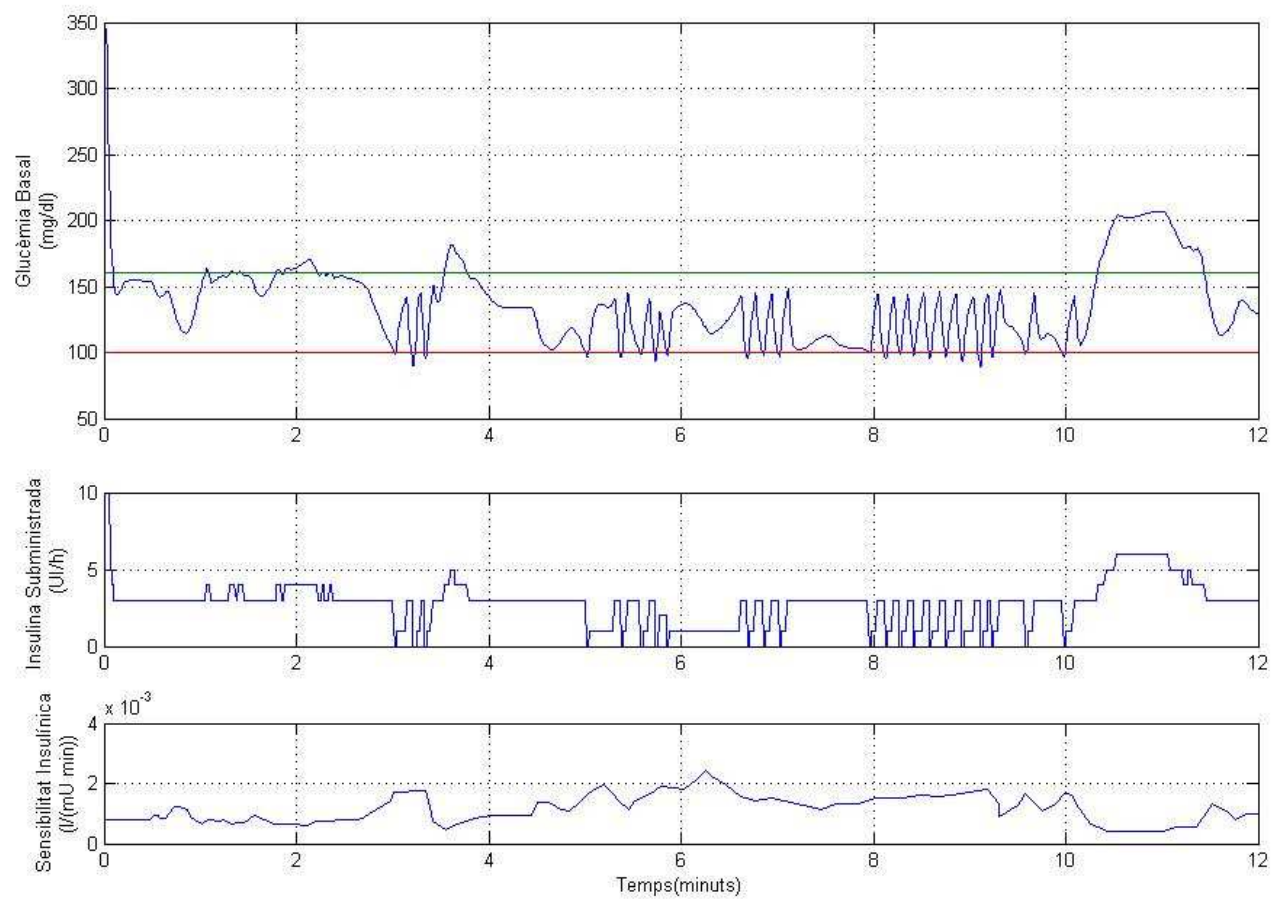


Figura 43: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al protocol emprat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

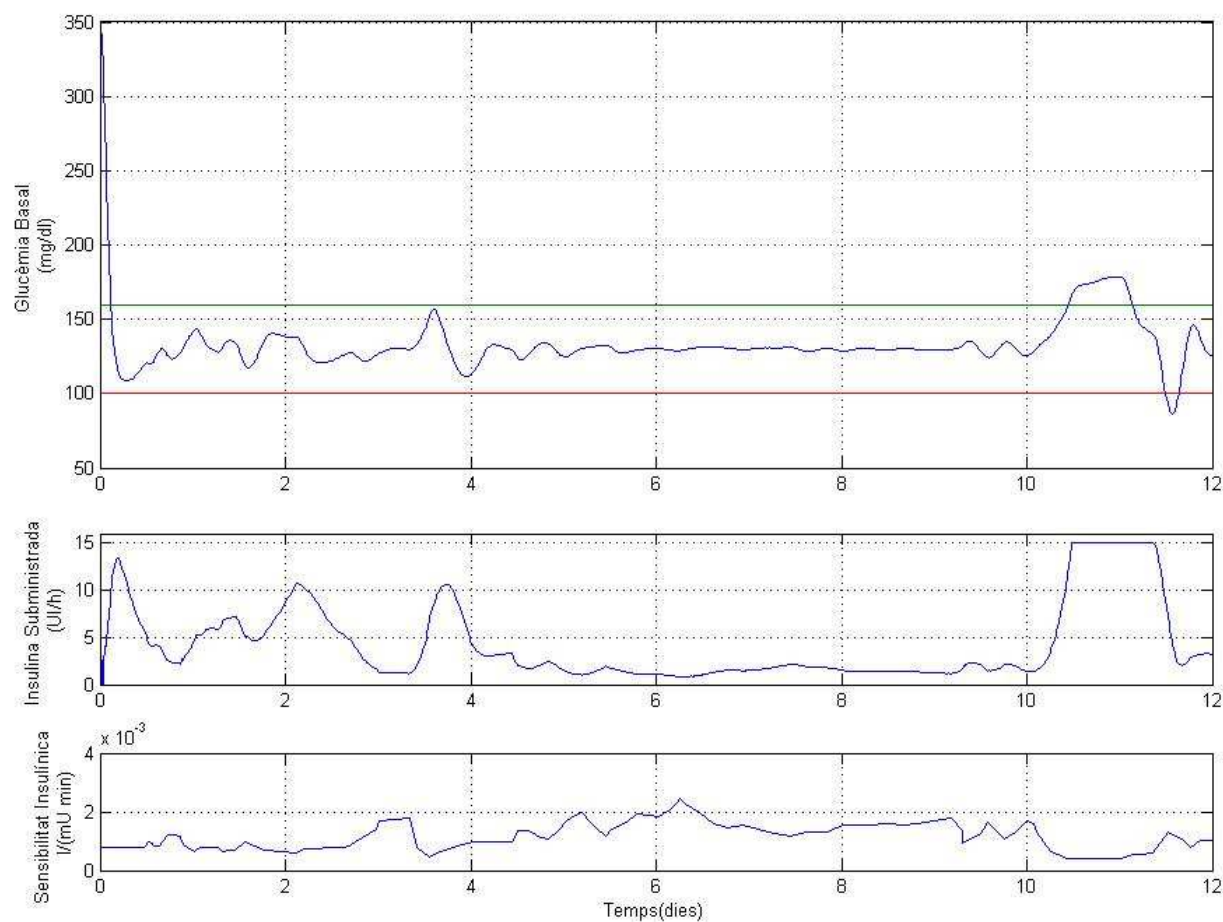


Figura 44: Assaig de 12 dies del pacient virtual sotmès al control PID.

	Taula Dinàmica	PID Expert	Trueta	PID	Unitats
Glicèmia mitjana	143	180	135	133	mg/dl
Glicèmia mediana	140	161	132	130	mg/dl
Desviació estàndard glicèmia	34,54	56,14	34,66	19,00	-
Infusió mitjana insulina	3,17	1,94	2,59	4,47	UI/h
Infusió mediana insulina	2,00	1,85	3,00	2,16	UI/h
Desviació estàndard insulina	3,14	1,41	1,72	4,19	-
Infusió total d'insulina	576	533	864	622	UI
Residència entre 100 i 160 mg/dl	73,98	47,77	81,20	92,32	%

Taula 16: Resultats comparatius entre els assajos de 12 dies.

6.3 Simulació i resultats de l'assaig de 6 dies

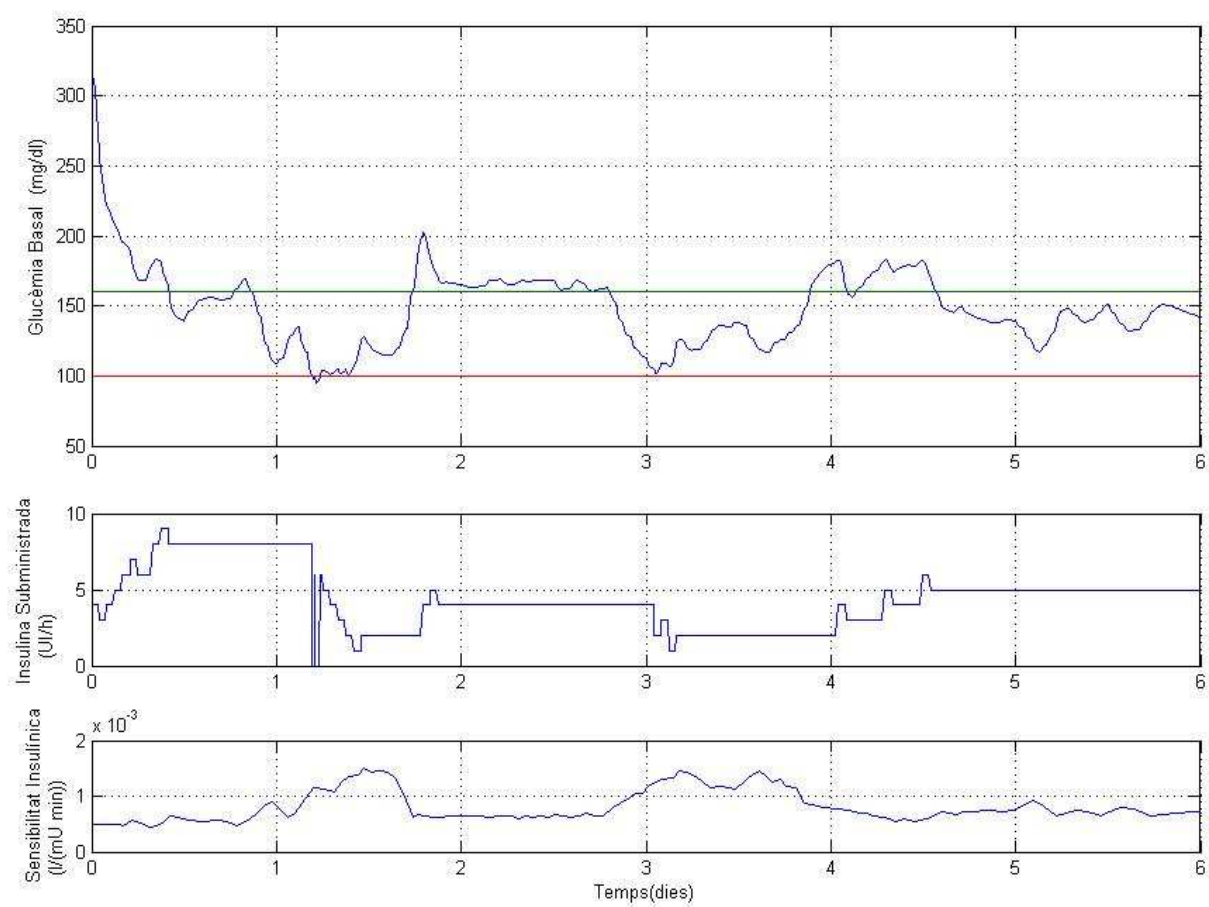


Figura 45: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al protocol de taula dinàmica.

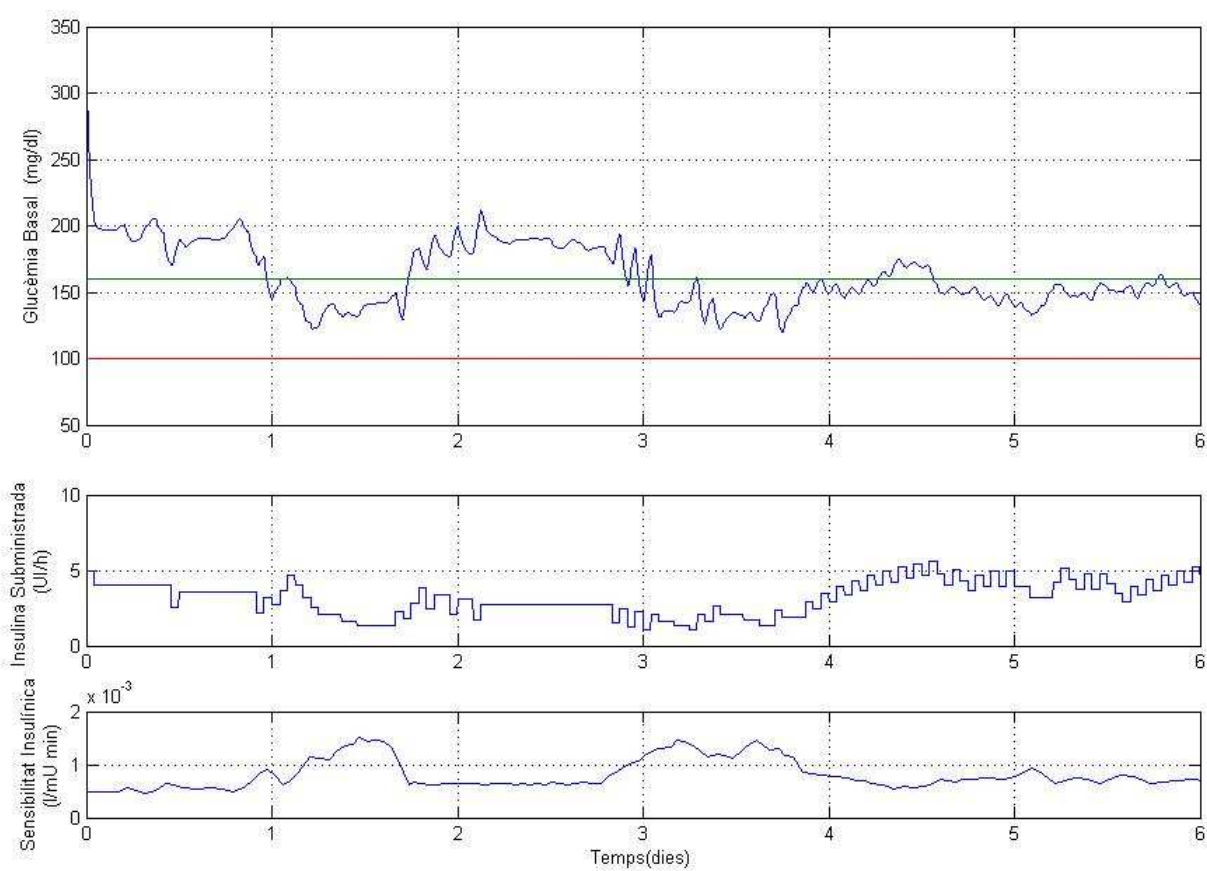


Figura 46: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al protocol del PID Expert.

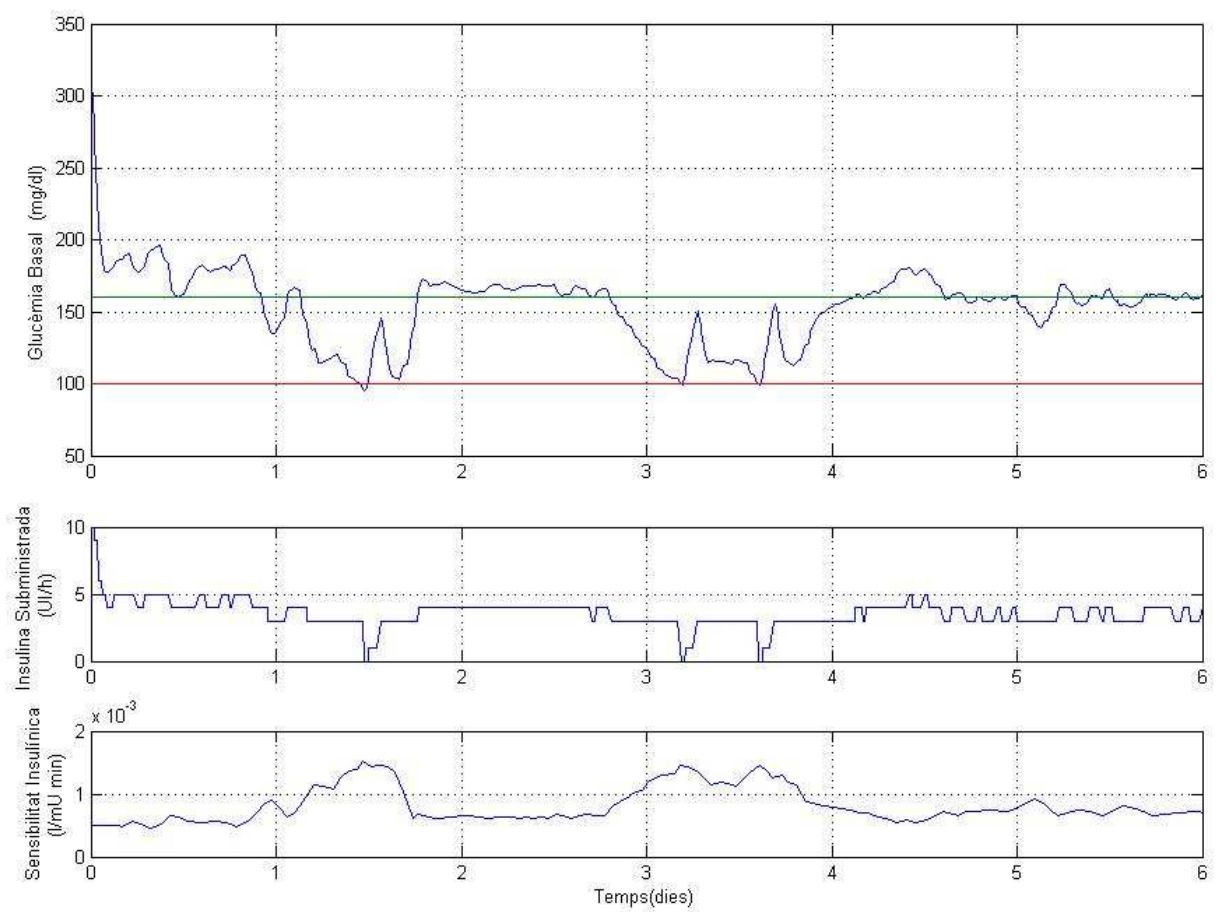


Figura 47: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al protocol emprat a la UCI de l'hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

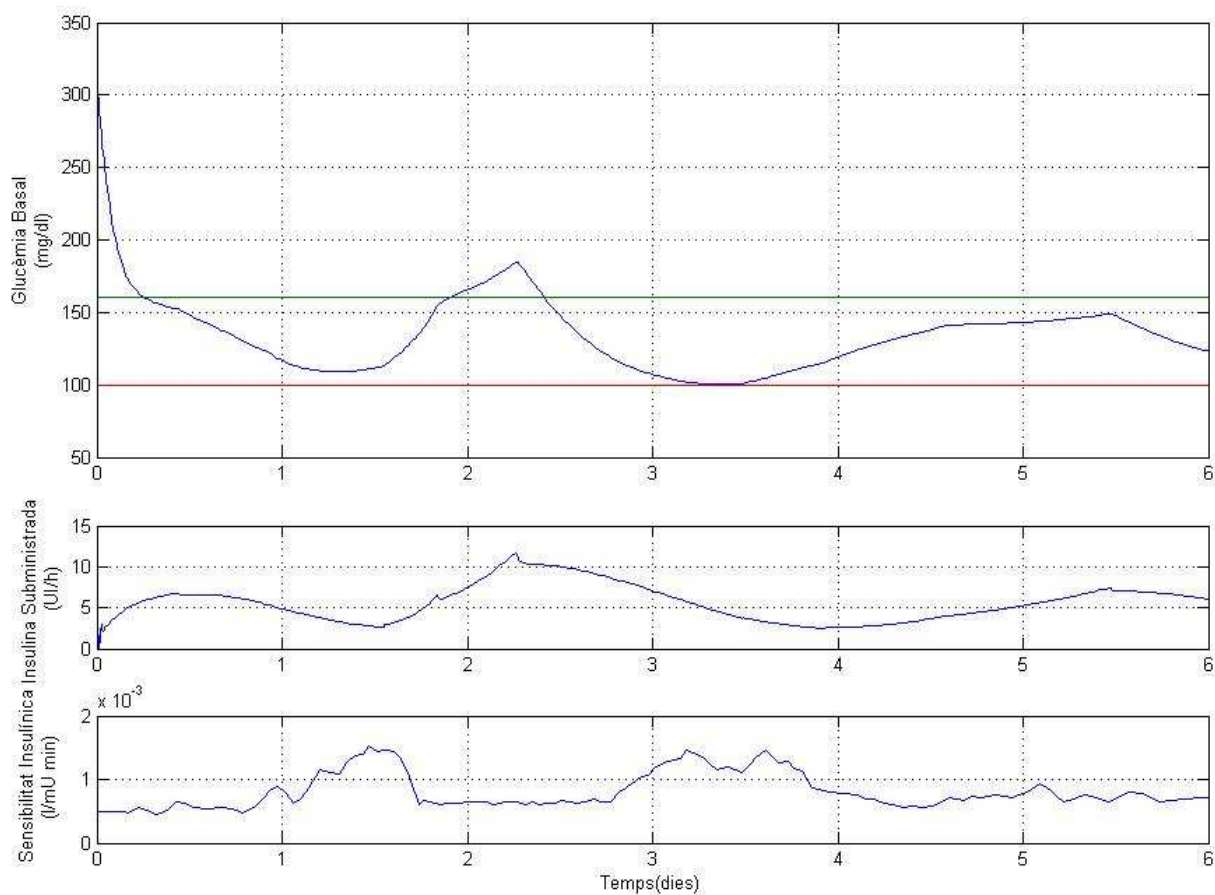


Figura 48: Assaig de 6 dies del pacient virtual sotmès al control PID.

	Taula Dinàmica	PID Expert	Trueta	PID	Unitats
Glicèmia mitjana	151	162	156	134	mg/dl
Glicèmia mediana	146	155	160	133	mg/dl
Desviació estàndard glicèmia	40	24	33	25	-
Infusió mitjana insulina	4,24	3,20	3,60	5,59	UI/h
Infusió mediana insulina	4,00	3,19	4,00	5,58	UI/h
Desviació estàndard insulina	2,07	1,13	1,44	2,22	-
Infusió total d'insulina	1152	919	1152	1607	UI
Residència entre 100 i 160 mg/dl	63,48	56,68	51,43	87,83	%

Taula 17: Resultats comparatius entre els assajos de 6 dies.

6.4 Anàlisi dels resultats i conclusions

Amb la realització dels assajos en els quals la sensibilitat d'insulina és variant, s'ha pogut observar el rol de funcionament en cada tipologia de control diferenciant-los entre ells. Tant mateix, en tots els casos es donen bones respostes de control tret d'un cas concret (Figura 42). Tenint en compte que l'anàlisi comparatiu s'ha de realitzar en termes subjectius ja que cadascun d'ells està dissenyat per a establir el nivell de glucosa entre diferents rangs de control i per tant un anàlisi simple de valors comportaria a l'error. No obstant, s'ha predefinit com a bon control, el rang comprès entre 100 i 160 mg/dl, per tal de fer els contrastos pertinents.

Analitzant en primer lloc els assajos de durada de 12 dies, es pot veure el correcte funcionament de tots els protocols tret del protocol que implementa un PID expert (figura 42). En aquest, es pot veure com el sistema té greus dificultats de control quan apareixen variacions brusques de sensibilitat insulínica, ja que aquest protocol té en compte les tendències de la glucosa, i per tant, davant variacions brusques de la glucèmia, entra en acció el paràmetre 'Bolus', que provoca inestabilitats com les que es mostren en la figura.

Les diferenciacions bàsiques que es poden veure entre els protocols de la taula dinàmica (Figura 41), i el protocol emprat al Trueta (Figura 43), són que en cadascun d'ells la variació de la dosi d'insulina es produeix esgraonadament. Per aquest motiu, la glucèmia pren una alta variabilitat tot i que puguin romandre durant la major part del temps dintre l'interval considerat com a correcte (73% i 81% respectivament, Taula 16). En ambdós casos el control de la glucèmia és bona ja que en cap moment es produeixen greus hiperglucèmies. Degut a que en aquesta tipologia de protocols, no corresponen a un control estricte, tampoc es donen casos d'hipoglucèmia, tret de la fase final de l'assaig en la que el pacient es mostra més receptiu pel que fa a la insulina, de forma sobtada (Figura 41), provocant una disminució brusca de la glucèmia del pacient i traduint-se en una suspensió del subministra d'insulina havent creuat la frontera inferior dels 100 mg/dl.

La resposta en canvi del PID dissenyat en aquest estudi, mostra més bones accions de control que els anteriors protocols (Figura 44). Algunes característiques a remarcar, poden ser la suavitat de control, baixa variabilitat de la glucèmia del pacient, ràpid ajust de la insulina enfront a variacions de receptivitat del pacient, etc. Durant l'assaig de 12 dies el sistema de control és capaç de mantenir-la glucèmia dintre l'interval de 100- 160 mg/dl durant el 92,32 % del temps; millorant en tots els casos les actuacions dels altres protocols (Taula 16). La glucèmia pren un 133 mg/dl de mitjana durant tot l'assaig. Tot i la semblança

d'efectivitat entre el protocol del Trueta i del PID (mitjanes de glucèmia semblants i temps de residència dintre l'interval definit, bastant pròxims) (Taula 16), cal destacar que en el primer cas, es produeix molta variabilitat de la glucèmia (desviació estàndard de 34,66). Traslladant això a la realitat, correspondria a dir que el control del Trueta necessita realitzar mesures cada 30 minuts, per a realitzar el control correctament (28 intervencions de l'equip mèdic); mentre que en el cas del sistema de control del PID utilitzant CGMS, tant sols serien necessàries de 4 a 6 intervencions per tal de re-calibrar el sistema. Aquesta millora quantitativa del volum de feina de l'equip d'infermeria, avalaria l'aplicació d'aquest tipus de sistemes.

Comparativament, també cal tenir en compte aspectes econòmics com pot ser el subministrament d'insulina que reben els pacients. Considerant els anteriors assajos, també es pot observar que hi ha variacions en el subministra total d'insulina durant l'assaig (Taula 16). En aquesta ocasió el sistema de control de PID ens torna a donar els millors resultats ja que tot i tenir els millors resultats de control, el subministra d'insulina esdevé raonable (622 UI) en comparació amb la resta de protocols.

En segon lloc, analitzant els assajos amb una durada de 6 dies, es poden extreure conclusions semblants a les anteriors. En aquest cas tots els protocols són capaços de realitzar un control de la glucèmia dels pacients, tot i que els resultats no siguin tan favorables com en el primer assaig.

Els protocols de taula dinàmica, PID expert i el de L'Hospital Dr. Josep Trueta, presenten resultats més desfavorables que en l'assaig de 12 dies. Aquests estableixen la senyal de glucèmia en un interval més ampli que el fixat en aquesta comparativa. Les mitjanes de les glucèmies d'aquests controls són de 151, 162 i 156 mg/dl respectivament. En aquests tres casos es produeixen oscil·lacions accentuades provocats en gran mesura pels canvis de la dosi d'insulina de forma esglaonada. Degut a una estabilització en una franja alta de glucèmia i a els canvis esglaonats de la dosi d'insulina, provoquen que els temps de residència dels protocols dintre l'interval de 100 – 160 mg/dl, deixin molt que desitjar (63,48%, 56,68% i 51,43%; respectivament).

Per altra banda, el sistema de control PID també presenta una disminució de l'eficiència alhora de realitzar el control d'aquest tipus d'escenari. En termes generals però els resultats obtinguts per aquest són òptims ja que aconsegueix estabilitzar la glucosa amb una mitjana de 134mg/dl. Degut a una temporalització del CGMS d'1 minut, les variacions de la dosi d'insulina es produeixen de forma progressiva traduint-se també en una resposta suavitzada

de l'estat glucèmic del pacient. Durant el transcurs de l'assaig de 6 dies el pacient presenta la glucèmia compresa entre els 100 i 160 mg/dl durant el 87,83% del temps.

En aquest segon assaig comparatiu s'evidencien clarament les diferències de les actuacions. En tots els aspectes, el sistema de control emprat pel PID superen en escreix a la resta des de tots els punts de vista. Com a únic punt desfavorable a aquest control, es podria esmenar que la quantitat d'insulina emprada durant l'assaig, és molt major que la resta. Amb l'assaig del PID, s'utilitzen 1607 UI, mentre que la resta de protocols necessiten entre 919 i 1152 UI. Tot i aquesta gran diferència, cal tenir en compte que el nivell d'estabilització de glucosa en els diferents casos varia de 30 mg/dl; fet que explica la gran variació entre la dosi subministrada durant els diferents casos.

Com a conclusió de la comparativa, se'n extreu que tot i la eficàcia de tots els protocols implementats, els resultats obtinguts mitjançant el sistema de control en llaç tancat (PID), amb l'ajuda del CGMS i amb la temporalització del sensor cada minut, s'obtenen millors resultats, tant de control com de la disminució del volum de la carrega d'infermeria.

7 PRESSUPOST DE L'ESTUDI

A continuació es procedeix a fer una estimació del cost global de l'estudi realitzat per a la elaboració del projecte. En aquest es consideren tant els temps d'investigació com els objectes materials necessaris per a la elaboració del mateix. Aquests queden calculats a les Taules 17 i 18. Com a resum general s'exposen els parcials dels anteriors càlculs, amb la corresponent suma del total del cost de l'estudi (Taula 19).

	Duració (Setmanes)	Dedicació Setmanal (h)	Cost Horari (€)	Cost (€)
Estudiant	15	40	7	4200
Director del projecte	15	1,5	30	675
Subdirector del Projecte	15	1	20	300
Total de personal d' investigació:				5.175,00 €

Taula 18: Resum de costos del personal d'investigació

	Cost Unitari (€)	Unitats	Cost (€)
PC	1000(10%)	1	100
Llicència de Matlab	89	3	267
Pen drive	19	1	19
Subscripcions a revistes	30	2	60
Total de equip de treball:			446,00 €

Taula 19: Resum de costos de l'equip de treball

	Cost (€)
Personal d'investigació	5.175,00 €
Equip de treball	446,00 €
Cost TOTAL Projecte:	5.621,00 €

Taula 20: Cost total del projecte

8 CONCLUSIONS

Durant el transcurs del projecte s'ha estudiat a fons el funcionament i implementat 'in silico' diferents protocols: un protocol de taula dinàmica dissenyat per Chee et al., un protocol PID expert dissenyat pel mateix Chee et al, juntament amb el protocol utilitzat actualment a la UCI de l'Hospital Univeritari Dr. Josep Trueta. Amb tots aquests protocols s'ha procedit a avaluar-ne els seus respectius funcionaments pel que fa al control de glucèmia sota uns escenaris prèviament definits. Davant la situació actual en que el control de glucèmia s'estableix entre cada 30 o 120 minuts en funció de la tipologia de pacients; els resultat han estat del tot satisfactoris, tot i que amb uns nivells mitjans d'estabilització de glucèmia elevats. Com a aspecte a destacar, s'ha observat que les intervencions del servei sanitari són en ocasions molt habituals (fins a una intervenció cada 30 minuts).

El funcionament dels protocols implementats, han mostrat eficients actuacions en la majora dels assajos. Degut a l'ampli període de temps que es produeix entre mesures de glucosa, es tradueix en descontrols acusats de glucèmia, en especial amb el protocol del PID expert de Chee tant en situacions de variabilitat sobtada d'alimentació com de sensibilitat insulínica. Per norma general però cal destacar que tots tres tendeixen a estabilitzar la glucèmia a rangs elevats.

Amb el disseny d'un sistema de control en llaç tancat (PID), i suposant la utilització d'aparells CGMS, es veuen evidenciats grans millores. Aquestes esdevenen tant en el àmbit del control de glucèmia (estabilitzacions de glucèmia a zones més favorables, 100 – 160 mg/dl), variacions de glucèmia i dosis d'insulina progressives; com en la reducció de la carrega d'infermeria que aquest control requereix. Amb aquest estudi s'evidencia que mitjançant eines de monitorització contínua es poden arribar a reduir de 48 a 6 intervencions d'infermeria per a realitzar el control de glucèmia; esdevenint així un procediment mínimament invasiu per al pacient.

Així doncs la realització d'aquest sistema de control per a controlar els nivells de glicèmia dels pacients a la UCI han aportat millores pel que fa a nivell d'eficiència. Mitjançant els assajos de llarga durada utilitzant variacions tant de sensibilitat insulínica com d'alimentació enteral, s'ha pogut veure que més del 85% del temps de durada dels assajos, la glucèmia quedava compresa entre els 100 i 160 mg/dl. Alhora el control esdevenia progressiu de manera que mitjançant petites variacions de la dosi d'insulina, el descontrol de la glicèmia esdevé poc provable. Per tant aquest aspecte es suma a les notes positives de la utilització d'aquest tipus de sistema de control.

Per altra banda cal destacar que durant els assajos s'ha treballat des d'un punt de vista ideal ja que en cap moment s'han considerat els errors de mesura i de subministrament d'insulina que poden realitzar tant el sensor com la bomba d'insulina. Els errors de mesura per tant són el problema principal que en aquests moments esdevenen com a centrals. És per això que més endavant amb posteriors estudis s'haurà de comprovar que sota un ambient més real, aquest sistema doni similars resultats de control.

9 BIBLIOGRAFIA

- [1] Dra. Hilev Larrondo Muguercia, Dr. David León Pérez, Dr. Héctor Pérez Assef, Dr. María Luisa Herrera Torres, Dra. Mercedes Duarte Díaz, Dr. Edmundo Rivero Arias, y Dra. Miriam González Sánchez. Nutrición enteral vs. Nutrición parenteral en el paciente crítico. ACTA MEDICA 2003;11(1):26-37
- [2] Moore FA, Feliciano DV y cols. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: The results of a meta-analysis. Ann Surg 1992; 216: 172-183.
- [3] Sara Hervilla, ¿Es perjudicial un control estricto de la glucemia en pacientes críticos? (<http://www.anestesiario.org>, 9/07/2009)
- [4] Tom Van Herpe, Bart De Moor, Greet Van den Berghe. Towards closed-loop glycaemic control. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 23 (2009) 69–80
- [5] Chee F, Fernando T & van Heerden PV. Closed-loop control of blood glucose levels in critically ill patients. Anaesthesia and Intensive Care 2002; 30: 295–307.
- [6] Chee F, Fernando T & van Heerden PV. Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine 2003; 7: 43–53.
- [7] Chant C, Wilson G & Friedrich JO. Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients. Pharmacotherapy 2005; 25: 352–359.
- [8] Chase JG, Shaw GM, Hann CE et al. Clinical validation of a model-based glycaemic control design approach and comparison to other clinical protocols. Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference 2006: 59–62.
- [9] Chase JG, Shaw GM, Compte AL et al. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical change. Critical Care 2008; 12: R49.
- [10] Goldberg PA, Sakharova OV, Barrett PW et al. Improving glycemic control in the cardiothoracic intensive care unit: clinical experience in two hospital settings. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2004; 18: 690–697.

- [11] Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461–467.
- [12] Rood E, Bosman RJ, van der Spoel JI et al. Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2005; 12: 172–180.
- [13] Davidson PC, Steed RD & Bode BW. Glucomander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2418–2423.
- [14] Boord JB, Sharifi M, Greevy RA et al. Computer-based insulin infusion protocol improves glycaemia control over manual protocol. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2007; 14: 278–287.
- [15] Thomas AN, Marchant AE, Ogden MC & Collin S. Implementation of a tight glycaemic control protocol using a web-based insulin dose calculator. *Anaesthesia* 2005; 60: 1093–1100.
- [16] Meynaar IA, Dawson L, Tangkau PL et al. Introduction and evaluation of a computerised insulin protocol. *Intensive Care Medicine* 2007; 33: 591–596.
- [17] Morris AH, Orme Jr J, Truitt JD et al. A replicable method for blood glucose control in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2008; 36: 1787–1795.
- [18] Chase JG, Shaw GM, Lin J et al. Adaptive bolus-based targeted glucose regulation of hyperglycaemia in critical care. *Medical Engineering & Physics* 2005; 27: 1–11.
- [19] Hann CE, Chase JG, Lin J et al. Integral-based parameter identification for long-term dynamic verification of a glucoseinsulin system model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2005; 77: 259–270.
- [20] Hovorka R, Kremen J, Blaha J et al. Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 2960–2964.
- [21] Plank J, Blaha J, Cordingley J et al. Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 271–276.

- [22] Van Herpe T, Haverbeke N, Pluymers B, et al. The application of model predictive control to normalize glycaemia of critically ill patients. *Proceedings of the European Control Conference 2007*;3116–3123.
- [23] Haverbeke N, Van Herpe T, Diehl M, et al. Nonlinear model predictive control with moving horizon state and disturbance estimation – application to the normalization of blood glucose in the critically ill. *Proceedings of the 17th IFAC World Congress 2008*; 9069–9074.
- [24] Chase, J. G., Shaw, G. M., Lin, J., Doran, C. V., Hann, C., Robertson, M. B., et al. (2005). Adaptive bolus-based targeted glucose regulation of hyperglycaemia in critical care. *Medical Engineering & Physics*, 27, 1–11.
- [25] Doran, C.V. (2004). *Modelling and control of hyperglycemia in critical care patients*. Mechanical Engineering, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand.
- [26] Doran, C. V., Hudson, N.H., Moorhead, K. T., Chase, J.G., Shaw, G.M., & Hann, C. E. (2004). Derivative weighted active insulin control modelling and clinical trials for ICU patients. *Medical Engineering & Physics*, 26, 855–866.
- [27] DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology*, 237, E214–E223.
- [28] Kiwanuka, E., Barazzoni, R., & Tessari, P. (2001). Glucose kinetics and splanchnic uptake following mixed meal ingestion in cirrhotic-diabetic subjects. *Diabetes Nutrition & Metabolism*, 14, 315–324.
- [29] Lehmann, E. D., & Deutsch, T. (1992). A physiological model of glucose/insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Biomedical Engineering*, 14, 235–242.
- [30] Wolfe, R. R. (1992). *Glucose metabolism. Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine: Principles and practice of kinetic analysis*. New York: Wiley-Liss.
- [31] Bergman, R. N., Phillips, L. S., & Cobelli, C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: Measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 68, 1456–1467.

- [32] Prigeon, R. L., Roder, M. E., Porte, D., Jr., & Kahn, S. E. (1996). The effect of insulin dose on the measurement of insulin sensitivity by the minimal model technique. Evidence for saturable insulin transport in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 97, 501–507.
- [33] Rizza, R. A., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. (1981). Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *American Journal of Physiology*, 240, E630–E639.
- [34] Hann, C. E., Chase, J. G., Lin, J., Lotz, T., Doran, C. V., & Shaw, G. M. (2005). Integral-based parameter identification for long-term dynamic verification of a glucose–insulin system model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 77, 259–270.
- [35] Bergman, R. N., Finegood, D. T., & Ader, M. (1985). Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews*, 6, 45–86.
- [36] Ellemann, K., Thorsteinsson, B., Fugleberg, S., Feldt-Rasmussen, B., Andersen, O. O., Gronbaek, P., et al. (1987). Kinetics of insulin disappearance from plasma in cortisone-treated normal subjects. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 26, 623–628.
- [37] Furler, S. M., Kraegen, E. W., Smallwood, R. H., & Chisholm, D. J. (1985). Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: Computer simulation studies with a diabetic model. *Diabetes Care*, 8, 553–561.
- [38] Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P. V., Chassin, L. J., Gowrie, I. J., Jackson, N. C., et al. (2002). Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *American Journal of Physiology and Endocrinology Metabolism*, 282, E992–E1007.
- [39] J. Geoffrey Chase, Xing-Wei Wong, Ishan Singh-Levett, Laura J. Hollingsworth, Christopher E. Hann, Geoffrey M. Shaw, Thomas Lotz, Jessica Lin (2005). Simulation and initial proof-of-concept validation of a glycaemic regulation algorithm in critical care. *Control Engineering Practice* 16 (2008) 271–285
- [40] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1359-1367.
- [41] Christopher E. Hann, J. Geoffrey Chase, Jessica Lin, Thomas Lotz, Carmen V. Doran, Geoffrey M. Shaw (2005) Integral-based parameter identification for long-term dynamic verification of a glucose-insulin system model *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (2005) 77, 259-270

[42] Frederick Chee, Tyrone L. Fernanfo, Andrey V. Savkin, and Vernon Van Heeden (2003). Expert PID control system for blood glucose control in critically ill patients. IEEE Transactions on information Technology in Biomedicine, Vol 7 N°4: 1089-7771/03